

Aus der Frauenpoliklinik der Universität Basel
(Direktor: Prof. Dr. Th. Koller)
Arbeit unter Leitung von P. D. Dr. med. R. Wenner

Androgenes Hormon bei Mastodynie und Mastopathia chronica

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER

DOKTORWÜRDE DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT BASEL

VORGELEGT VON

EUGEN RUDOLF BINKERT

eidg. dipl. Arzt

VON LEIBSTADT (AARGAU)

Z Ü R I C H 1 9 5 2

B R U N N E R & B O D M E R



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Frauenpoliklinik der Universität Basel
(Direktor: Prof. Dr. Th. Koller)
Arbeit unter Leitung von P. D. Dr. med. R. Wenner

Androgenes Hormon bei Mastodynie und Mastopathia chronica

INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR ERLANGUNG DER
DOKTORWÜRDE DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT BASEL
VORGELEGT VON
EUGEN RUDOLF BINKERT
eidg. dipl. Arzt
VON LEIBSTADT (AARGAU)

ZÜRICH 1952
BRUNNER & BODMER

I. EINLEITUNG

Das androgene Hormon war schon seit langem mit Erfolg bei Unterfunktion der Testes verwendet worden, als 1937 Desmarest und Mme Capitain auf den Gedanken kamen, seine Anwendung auch bei bestimmten Frauenleiden zu versuchen.

Durch die Isolierung und Synthese des androgenen Hormons war es erst möglich geworden, seine spezifischen Wirkungen auf Organe und Organsysteme genau zu studieren. Es zeigte sich, dass sein Vorkommen nicht auf den männlichen Organismus beschränkt ist. Man fand androgene Wirkstoffe im weiblichen und umgekehrt gynäkogene im männlichen Organismus. Auch wurden in Tierversuchen oestrogenähnliche Wirkungen des bisher als spezifisch männlich gehaltenen Sexualhormons festgestellt. Diese Erkenntnis führte zur Hypothese, dass das androgene Hormon bisexuelle Eigenschaften besitze.

In der Folge wurde das androgene Hormon bei den verschiedensten Erkrankungen der Frau versuchsweise angewendet. Die Resultate waren oft sehr widersprechend. Mit der Zeit ergab sich aber eine Reihe von Indikationen, wovon als eine der wichtigsten die Mastopathie zu nennen ist.

Diese Krankheit kommt relativ häufig vor, und ihre Behandlung war bis zur Einführung des androgenen Hormons in die Gynäkologie sehr wenig erfolgreich. Neben den neuen therapeutischen Möglichkeiten sollen einleitend auch Aetiologie, Pathogenese, Diagnose und Prognose dieses noch wenig abgeklärten Leidens zur Sprache kommen. Hauptaufgabe der vorliegenden Arbeit bleibt jedoch, an Hand der neuesten Literatur und einiger eigener Fälle die Erfolge der Hormontherapie der Mastopathie zu studieren und Richtlinien für eine zweckmässige Behandlung aufzustellen.

II. DAS KRANKHEITSBILD DER MASTOSEN

Unter "Mastosen" fasst P a l m e r die schmerzhaften prämenstruellen Brustschwellungen und die anatomisch fassbaren Veränderungen des Mammaparenchyms, die weder entzündlichen noch neoplastischen Ursprungs sind, zusammen. Herkömmlicherweise sprechen wir im ersten Fall von "Mastodynie", im zweiten von "Mastopathia chronica".

Die M a s t o d y n i e oder schmerzhafte Brust äussert sich k l i n i s c h in einer Volumvermehrung beider Mammæ, oft verbunden mit lokaler Ueberwärmung und leichter Rötung. Subjektiv besteht eine schmerzhafte Spannung und ein Gefühl der Schwere. In ihrer leichten Form wird sie von vielen Frauen beobachtet und als Zeichen der bevorstehenden Menstruation gewertet. Seltener treten aber intensive Schmerzen auf, die gegen die Achselhöhle und den Hals ausstrahlen und sich bei jeder Armbewegung hindernd bemerkbar machen. Die Brüste sind dann bei der geringsten Berührung schmerzend, die bedeckenden Kleider unerträglich. Palpatorisch ist das Drüsenparenchym hart und gespannt, jedoch immer frei von knotigen Veränderungen.

Der Zeitpunkt des Auftretens der Beschwerden ist pathognomonisch: Sie beschränken sich auf die Zeit der Geschlechtsreife und sind sozusagen immer zyklischen Veränderungen unterworfen. In der Mehrzahl der Fälle beginnen sie 3 bis 10 Tage ante menstruationem, nehmen an Intensität zu und verschwinden plötzlich am Vortag oder mit Beginn der Blutung. T u r p a u l t unterscheidet je nach dem Eintritt der Beschwerden 3 Kategorien und setzt sie in Beziehung zur Follikulinsekretion. W a l l e t hält diese Einteilung für willkürlich und sieht in den zeitlichen Variationen nur verschiedene Grade eines Hyperfollikulinismus. Diese Fragen werden im nächsten Kapitel ausführlich besprochen werden.

H i s t o l o g i s c h finden wir bei der Mastodynie das Bild übertriebener physiologischer Wachstumsprozesse: Deutliche Entwicklung der Drüsenläppchen, Hyperplasie der Milchgänge und mehr oder weniger starke Desquamation ihres wandbildenden Epithels. Das Bindegewebsstroma zeigt immer eine lymphoplasmozytäre Infiltration, und die periacinösen Basalhäute sind in allgemeinen verdickt.

Von den meisten Autoren wird die Mastodynie als ein indifferentes Vorstadium der chronischen Mastopathie angesehen.

Besam z a d o n nennt sie geradezu "funktionelle Mastopathie". Aetiologisch sind wahrscheinlich die beiden Krankheitsbilder auch nicht zu trennen. Wir machen aber hier die Unterscheidung, weil wir später die Erfolge der Behandlung mit androgenem Hormon auch getrennt betrachten wollen.

Die *Mastopathia chronica* zeigt sowohl klinisch wie pathologisch-anatomisch ein bedeutend vielseitigeres Bild. Sie ist denn auch mit einer Menge verschiedener Namen belegt worden, je nachdem, ob klinische, aetiologische oder pathologisch-anatomische Gesichtspunkte in den Vordergrund gerückt wurden.

In der Literatur ist sie meistens unter dem Namen der "maladie de Reclus" bekannt. Reclus selber nannte sie "maladie kystique des mamelles".

Die heute allgemein fallengelassene Ansicht einer entzündlichen Genese führte zu Namen wie "Mastitis chronica cystica" (Koenig), "Mammite kystique" und "Mastitis interstitialis".

Die Anhänger der Tumorgenese nannten sie "Intraacinöses kystisches Epitheliom" (Brisaud), "Cystadenoma mammae" (Schimmelbusch), "gemischte fibroepitheliale Tumoren" (Ribbert) und "Hidrokystom" (Krompecher).

Wo mehr Gewicht auf degenerative Prozesse gelegt wurde, entstanden die Bezeichnungen "abnorme senile Involution" (Warren), "fibroepitheliale Degeneration" (Theile), "polycystische Brustdrüsendegeneration" (Pribram), "cirrhose épithéliale" (Delbet) und "dystrophies mammaires" (Lecène).

Evelbauer schlug in Erkenntnis des Zusammenhangs mit der Ovarialtätigkeit die Bezeichnung "Mastopathia ovarica" vor.

Schon diese Vielfalt in der Nomenklatur weist auf die Schwierigkeiten der Diagnostik, Prognostik und der aetiologischen Erklärungsversuche hin. Wahrscheinlich sind alle genannten Leiden Formen ein und derselben Krankheit. Die neutrale Bezeichnung "Mastopathia chronica" (Aschoff) scheint in der Literatur allgemein Eingang gefunden zu haben.

Klinisch äussert sich die Mastopathia chronica, und das vor allem unterscheidet sie von der Mastodynien, im Auftreten knotiger Verdickungen im Drüsengewebe. Diese sind entweder cystisch oder solid. Inspektorisch ist meist nichts

Auffallendes zu sehen, palpatorisch kann man Knoten verschiedenster Grösse, Zahl, Konsistenz und Lokalisation fühlen.

Spüren wir das Drüsenparenchym mit kleinen, derben, disseminierten Knötchen angefüllt, so sprechen wir von einer "Schrotbeutelmammaria" (K o e n i g). Es bestehen alle Uebergänge bis zu nussgrossen Solitärtumoren. Cysten machen sich durch ihre Elastizität kund, aber sie können auch so prall gefüllt sein, dass man sie für feste Tumoren hält. Oft sind kleinere Cysten in fibröse Massen eingeschlossen, sodass sie durch die Palpation nicht festgestellt werden können. Die genannten Veränderungen finden sich am häufigsten im äusseren oberen Quadranten und können auch nur einseitig auftreten.

Diese Knoten und Cysten zeigen fast immer Beziehungen zum Menstruationszyklus. Sie nehmen prämenstruell an Volumen zu und werden spontan schmerzhaft. Dazu gesellt sich die Kongestion der ganzen Brust mit Spannungs- und Schweregefühl, wobei unter Umständen kleine Brüste schmerzhafter sein können als voluminöse.

Die Diagnose ist leicht, wenn es sich um grosse Einzelcysten oder isolierte, gut abgrenzbare Adenomknoten handelt, die zyklischen Veränderungen unterliegen. Auch die Schrotbeutelmammaria ist leicht zu erkennen.

Diagnostische Schwierigkeiten bieten dagegen Formen mit schlecht abgegrenzten Knoten und unregelmässigen fibrösen Massen, die mit geringen und atypischen Schmerzen einhergehen.

Die Mastopathia chronica kann zu jeder Zeit der Geschlechtsreife auftreten, doch bevorzugt sie das Alter zwischen 35 und 50 Jahren. Die betroffenen Patientinnen sind auffallend häufig unverheiratet oder kinderlos. In der Regel kommen sie schon mit einer langen Anamnese in Behandlung. Ein Zusammentreffen mit Menstruationsanomalien (Hypermenorrhoe Dysmenorrhoe) wird von einigen Autoren als obligat angesehen, kann jedoch gar nicht immer nachgewiesen werden. S a l t z - s t e i n hat unter 50 Mastopathien 24 schmerzlose gefunden. In 33 Fällen war das Auftreten von knotigen Veränderungen in der Brust das erste Krankheitszeichen.

D i f f e r e n t i a l d i a g n o s t i s c h steht das Mamma-Carcinom weitaus im Vordergrund. Die klinische Unterscheidung kann sehr schwierig sein in einem Anfangsstadium, wo die wichtigsten Merkmale des Carcinoms, die Adhäsion des Tumors an die Haut oder Unterlage und die Beteiligung der

axillären Lymphknoten, noch fehlen, oder wo neben einer Mastopathie ein Carcinom auftritt. Die zyklischen Schmerzen, die Druckdolenz der Knoten und das gute Allgemeinbefinden sprechen wohl gegen ein Malignom, können es aber nicht ausschliessen.

Als weitere diagnostische Hilfsmittel sind empfohlen worden:

Die Punktion der Cysten und die Untersuchung des Inhalts,
Die Transillumination (maligne Tumoren sollen weniger lichtdurchlässig sein, als Mastopathieknoten),

Die Radiographie: beim Malignom ist nach K o e c h l i n die retromammäre Linie undeutlich,

Das Mammogramm (C z m o r), d.h. die röntgenologische Darstellung der Brustgänge mittelst einer Füllung von Gas oder Kontrastmittel,

Die mikroskopische Untersuchung des ausdrückbaren Sekretes,

Die Biopsie des Endometriums und Untersuchung des Vaginalsekretes,

Die Messung der Blut- und Urinwerte der Sexualhormone.

Den sichersten Aufschluss über die Art der Veränderungen gibt aber immer noch die Probeexcision und histologische Untersuchung.

Welches Bild bietet nun die Mastopathia chronica dem P a t h o l o g e n ?

Im Prinzip erkennen wir 3 Arten von Veränderungen:

1. eine adenomatöse, atypische Proliferation des Epithels der Drüsenacini und der Milchgänge,
2. eine cystische Dilatation der Milchgänge und Ausführungsgänge. Die Cysten können glatt ausgekleidet sein oder epitheliale Proliferationen oder gar eigentliche Papillome, die ins Lumen hineinragen, aufweisen. Der Cysteninhalt ist meist serös, kann aber auch sanguinolent sein (wobei dann die Cysten bei oberflächlicher Lage bläulich durch die Epidermis hindurchschimmern).
3. eine diffuse Fibrose des ganzen Bindegewebsstromas, das gelegentlich entzündliche Reaktionen aufweist (lymphoplasmocytäre Infiltrate).

Sind Epithel und Bindegewebe gleichermassen hyperplastisch, so spricht man auch von einer "Fibroadenomatose" (M a t h e y), die in einer cystischen oder microcystischen Form auftreten kann. Letztere ist auch bekannt unter den Namen "maladie de Tillaux", "maladie de Phocas" und "maladie de Schimmelbusch".

Im Ganzen ist der Polymorphismus der Veränderungen auffallend. In ein und derselben Drüse können ganz verschiedene Bilder nebeneinander gefunden werden. Das mag ein Grund sein für die oben angeführten mannigfachen Benennungen dieser Krankheit. Das bunte Bild hat auch dazu geführt, dass einzelne Autoren sich mit einer blossen Probeexcision nicht zufrieden geben, da sie ein beginnendes Carcinom in einem andern Abschnitt der Drüse nicht ausschliesst.

Die Frage, ob es sich bei der Mastopathia chronica um einen präcancerösen Zustand handeln könnte, werden wir in einem besondern Kapitel behandeln.

III. ZUR PATHOGENESE DER MASTOSEN

Die Mastopathia chronica hat im Laufe der Zeit eine vielfache ursächliche Deutung erfahren.

Die entzündliche Genese, die sich in ältern Bezeichnungen der Krankheit ausdrückt, wird heute von niemandem mehr vertreten. Es konnten nie Spuren einer Infektion oder Erreger selber gefunden werden. Auch fehlt in der Regel in der Anamnese eine vorangegangene Mastitis acuta.

Eine dysembryoplastische Theorie sah in der Mastopathia cystica ein Analogon zur Cystenniere und Cystenleber. Doch ist noch nie ein congenitaler Reclus beobachtet worden, was gegen diese Ansicht spricht.

Der tumorale Charakter wurde zuerst von Schimmelsbusch betont, indem er die adenomatösen Proliferationen in den Vordergrund stellte. Ob die Cysten durch schrumpfende Bindegewebsprozesse mit nachfolgender Sekretstauung, durch Verlegung der Milchgänge mit Epithelknoten, oder durch Zerfall solider Tumoren entstehen, konnte nie abgeklärt werden.

Krompecher kam schliesslich bei der Suche nach einer Ursache auf die Idee eines atavistischen Rückschlages in ein phylogenetisch frühes Schweissdrüsenstadium der Mamma und sah in den Mastopathiecysten Schweissdrüsenzysten!

Andere Autoren stellten den degenerativen Charakter in den Vordergrund. Pribram erklärte das Geschehen mit einem ungleichmässigen Altern der Drüsen. Er beschrieb in der gleichen Drüse nebeneinander Stadien aus der Foetalzeit, der Laktationsperiode und der senilen Involution. Es beständen läppchenweise partielle karikaturistische Uebertreibungen der assimilatorischen und dissimilatorischen Vorgänge, wie sie normalerweise zweckentsprechend, und von innersekretorischen Einflüssen reguliert, das ganze Organ betreffen. Die jugendlichen funktionsfähigen Zellen reagieren noch auf die hormonalen Wachstumsimpulse, was zu dem schubweisen Auftreten der Beschwerden zur Zeit der Menses führe. Die Leukocyteninfiltrate fand er keineswegs in der Nähe stärkster Wucherung, und er brachte sie mit der pathologisch gesteigerten Sekretion in Zusammenhang.

In den letzten Jahrzehnten gewann die Möglichkeit einer innersekretorischen Ursache der Mastopathie immer mehr an Bedeutung, und die hormonale Beeinflussung der

Brustdrüse wurde zum Gegenstand eingehender Untersuchungen. Wir wollen im Folgenden kurz deren Resultate betrachten.

R o s e n b e r g erkannte als erster die zyklischen Veränderungen, denen die Brustdrüse parallel zur Ovarialtätigkeit unterliegt. Darnach befindet sich die Brustdrüse im Intermenstruum, d.h. vom 9. bis 17. Zyklustag, in Ruhe. Zwischen den Milchgängen liegt ein dichtes Stroma, und Drüsenlappchen finden sich nur in geringer Anzahl.

Eine Woche ante menstruationem beginnen die Milchgänge zu sprossen, und an ihren Enden bilden sich typische Acini. Das umgebende Stroma quillt mantelförmig ödematös auf und wird von Leukocyten (Lymphocytiformen und Monocyten) infiltriert. Während und nach der Menstruation bilden sich alle diese Veränderungen wieder zurück. R o s e n b e r g führte diese prämenstruellen Transformationen auf die Einwirkung des Corpus luteum-Hormons zurück.

D i c k m a n n bestritt diese Epithelproliferationen. Er sah in dem prämenstruellen Oedem die alleinige Ursache für die zyklischen Schwellungen.

G r y n f e l t bestätigte dagegen in einer ausführlichen histologischen Studie die Befunde R o s e n b e r g s . Er erkannte aber, dass die Rückbildung der neuentstandenen Elemente sich über eine viel längere Zeit erstreckt, als nur über das Postmenstruum. Daher kommt es, dass man mehrere Stadien in einer Drüse nebeneinander finden kann.

T r i a n t a f i l l o p o u l o stellte die zyklischen Veränderungen der Mamma in Parallele zu denen des Endometriums: Hyperaemie und Hyperplasie der Drüsenacini und Milchgänge in der Follikulinphase, Vermehrung der Alveolen und Auftreten sekretorischer Prozesse in der Luteinphase. So werde die Brustdrüse während des ganzen Genitallebens auf die Laktation vorbereitet, wie das Endometrium auf die Gestation.

Welches sind nun die Hormone, die diese Drüsenveränderungen bewirken? Vor der Pubertät entwickeln sich in der Brustdrüse nur Milchgänge. Erst nach dem Auftreten des Gelbkörperhormons kommt es zur weiteren Differenzierung des Drüsengewebes mit Ausbildung der Drüsenalveolen. Nach den Untersuchungen von H o f f m a n n bewirkt das Follikelhormon vorwiegend ein Aussprossen der Milchgänge, das Corpus luteum-Hormon die Vergrößerung der Alveolen. H e r o l d und H o f f m a n n wiesen darauf hin, dass das Gelbkörperhormon

erst wirken kann, wenn das Terrain durch Follikelhormon vorbereitet worden ist, und dass zur Entwicklung der Alveolen das Zusammenwirken von Follikelhormon und Corpus luteum-Hormon nötig ist.

Die ovarielle Abhängigkeit der weiblichen Brust ist heute eine feststehende Tatsache (K o n j e t z n y u.a.). G r y n f e l t behauptete zwar, dass nach Kastration der Mammazyklus erhalten bleibe, und das Ovar also nicht dessen alleiniges Stimulans sei. Diese Befunde lassen sich vielleicht so erklären, dass die Nebenniere als Steroidquelle die Ovarfunktion einigermaßen ersetzen kann.

Aus Tierversuchen ist bekannt, dass Ovariektomie eine Mammaatrophie zur Folge hat, und dass Ovarimplantationen hernach zu erneuter Entwicklung der Brustdrüse führen. (W a l l e t). Andererseits lässt sich mit Mammaextrakten eine utero-ovarielle Atrophie mit Hinderung der Follikulinproduktion des Ovars erzeugen (M i l c o). K o e c h - l i n führte einen Fall an, wo wegen einer Mastopathie beidseits die axillären Drüsenlappen entfernt worden waren, worauf die vorher gestörte Menstruation regelmässig, normal stark und schmerzlos wurde. Es scheint also eine physiologische Gleichgewichtskontrolle zu bestehen: Das Ovar stimuliert die Brustdrüse, diese aber, wenn die Stimulation zu gross ist und zu einer Hypertrophie führt, bremst wiederum das Ovar.

Wirken nun die Ovarialhormone direkt oder über die Hypophyse auf die Brustdrüse ?

L y o n s und S a k o behandelten 25 Tage lang eine Brust mit öligem Follikelhormonlösung, die andere nur mit Öl. Daraufhin entwickelte sich nur die erste, was gegen eine Mitwirkung der Hypophyse spricht.

Andererseits zeigten viele Versuche, dass die Brustdrüse hypophysektomierter Tiere auf Oestrogene nicht reagiert (V a r a n g o t bei der Maus, G o m e z und T u r n e r beim Meerschweinchen, L e o n a r d und R e e c e bei der Ratte). V a r a n g o t beobachtete nach Hypophysektomie auch eine Atrophie des Drüsenparenchyms.

Wenn sich die Tierversuche auf den Menschen übertragen lassen, muss man also doch annehmen, dass die ovarielle Wirkung via Hypophyse erfolgt. Die Vermutung liegt nahe, dass unter dem Einfluss der Ovarialhormone in der Hypophyse ein mammatroper Stoff frei wird.

S e l y e , L y o n s und T u r n e r stellten die Hypothese auf, dass es sich sogar um zwei masteoplastische Hormone handeln könnte, eines für die Ausbildung der Milchgänge, ein zweites für die der Lobuli.

L e w i s , G o m e z und T u r n e r erreichten mit einem Hypophysenvorderlappenextrakt ein Wachstum des Milchgangsystems bei kastrierten und hypophysektomierten Ratten.

H o h l w e g ist es gelungen, bei Ratten durch langdauernde Follikulingaben eine Vergrößerung und Funktionsverminderung des Hypophysenvorderlappens und damit eine Ruhigstellung der Ovarien zu bewirken. Diese hormonale Blockierung führte zu einer völligen Rückbildung der Milchdrüsen und beweist ihre trophische Abhängigkeit von der Hypophyse.

Zusammenfassend können wir sagen, dass die normale, nicht laktierende weibliche Brustdrüse unter dem synergistischen Einfluss mindestens dreier Faktoren steht: dem Follikelhormon, dem Corpus luteum-Hormon und einem seiner Struktur nach noch unbekannten mammatropen Hypophysenhormon.

Die e x p e r i m e n t e l l e E r z e u g u n g v o n M a s t o s e n ist verschiedenen Autoren gelungen.

G o o r m a g h t i g h und A m e r l i n c k erreichten bei der Maus nach wochenlanger intensiver Follikulinisation eine Dilatation der Milchgänge und eine ampulläre Erweiterung der Ausführungsgänge. Nach monatelanger Behandlung hatten sich richtige Adenomknoten gebildet. L a c a s s a g n e sah ebenfalls bei der Maus nach Follikulininjektionen eine Volumvermehrung der Brüste, eine Dilatation der Milchgänge, eine Cystenbildung mit intensiver Proliferation des auskleidenden Epithels sowie eine Bindegewebssklerose. M c D o n a l d konnte auch Dilatation der Milchgänge und Bildung von ins Lumen vorspringenden Papillomen erzeugen. H e r o l d und E f f k e m a n n untersuchten an geschlechtsreifen, kastrierten und nicht kastrierten Ratten die Wirkung pathologisch gesteigerter Follikelhormonzufuhr und fanden in weitgehender Übereinstimmung mit der Mastopathia chronica folgende histologischen Veränderungen:

1. hochgradige cystische Erweiterung des Milchgangsystems; das auskleidende Epithel war nach 4 wöchiger Behandlung noch 1-2 schichtig, nachher kam es zu Epithelproliferationen und papillomatösen Vorwölbungen einer mehrreihigen Epithelschicht ins Lumen hinein.

2. das Epithel wurde zum Teil glasig und man fand einen chromatinreichen Kern mit mehreren Kernkörperchen (ähnlich den Saar'schen "blassen Epithelien" beim Mensch).
3. eine interstitielle Bindegewebswucherung (Cysten in derbes hyalinförmiges Bindegewebe eingebettet). Der Cysteninhalt erwies sich als homogene Masse, der fettiges Detritusmaterial und desquamierter Epithelreste beigemischt waren.

Bei geschlechtsreifen weiblichen Tieren, bei denen reichlich Alveolargewebe vorhanden ist, kam es auch zur Bildung von Acinuscysten.

Ausser der genetischen Bedeutung in der Pathogenese der Mastopathia cystica soll das Follikelhormon auch eine hemmende Wirkung auf die Entstehung der Mastopathie haben, nämlich wenn es zu einer vollständigen Luteinisierung der Ovarien gekommen ist.

C h a m o r r o injizierte männlichen Ratten 5 Wochen lang intraperitonäal täglich 0,1 mg Oestradiolbenzoat. Danach konnte er Milchgangsprossung, Auftreten von Acini und Zeichen von cystischer Hyperplasie (unregelmässige Dilatation der Milchgänge und Acini) beobachten. Progesteron dagegen ergab nur eine physiologische Stimulation.

A s t w o o d und G e s c h i c k t e r fanden ebenfalls bei Ratten nach hohen Follikulindosen Veränderungen ähnlich denen der Reclus'schen Krankheit: einfache und cystische Fibroadenome, intracystische Vegetationen, pericanaliculäre Fibrosis und auch grosse Einzelcysten. Alle diese Veränderungen blieben aus, wenn durch gonadotropes Hormon ein persistierendes Corpus luteum und eine Pseudogravidität erzeugt wurden. Die Autoren wiesen darauf hin, dass die Mastopathie selten in graviditate oder kurz nach einer Geburt auftritt.

M a t h e y erreichte beim Meerschweinchen eine Vergrösserung der Brustdrüse und der Warze. Histologisch fand er entweder eine Entwicklung wie während der Gestation, oder aber Epithelhyperplasien und cystische Milchgangserweiterungen wie bei der Mastopathia chronica. Die Wirkung scheint vom Zustand des Receptors abhängig zu sein: bei unreifen Tieren kommt es mehr zu fibroplastischen Proliferationen, bei reifen zu Hyperplasie und Cystenbildung, bei alten häufig zu intracaniculären Papillomen.

Die genannten Versuche zeigen eindeutig, dass beim Tier mit höhern Dosen Follikelhormon mastopathieähnliche Zustände

erzeugt werden können. Wir können aber daraus nicht mit Sicherheit schliessen, dass auch bei der Frau ein Zuviel an Oestrogenen die Ursache der Mastopathie ist.

Ueber die künstliche Erzeugung von Mastosen bei der Frau liegen nur sehr wenige Angaben vor.

Preissacker beschrieb 2 Fälle von Hypogonitismus, bei denen nach längerer Follikulinmedikation Knoten in der Brust aufgetreten sind. Im ersten Fall handelte es sich um ein 9 jähriges Mädchen, das 60'000 E. per os und 15'000 E. intravaginal erhalten hatte und nach 5 Wochen einen Knoten in der Brust aufwies, im zweiten Fall um eine 36 jährige Frau, wo nach 550'000 E. in 2 Monaten ein bohnergrosser Knoten sich bildete.

Hoffmann konnte die Wirkung des Follikelhormons auf den histologischen Aufbau der menschlichen Brustdrüse anhand von 2 zweizeitigen Mammaplastiken studieren. Im ersten Fall, bei einer klimakterischen Frau, führten 50'000 E. zu einer vermehrten Milchgangssprossung mit ausgesprochener Hyperaemie. Das entspricht der typischen Follikelhormonwirkung, wie sie von den Experimenten am kastrierten Tier bekannt ist. Im zweiten Fall hatte eine in der Geschlechtsreife stehende Frau 250'000 E. Follikulin erhalten. Am 23. Zyklustag fand man vermehrte Milchgangsbildung, Zunahme des Alveolargewebes und eine ödematöse Quellung des Bindegewebes mit stärkerer Hyperaemie.

Huet und Herschberg führen in einer Kasuistik unter anderem 2 Fälle von 25 jährigen Frauen auf, bei denen nach mehrmonatiger Anwendung von je 30-40 mg Oestradiolbenzoat eine cystische Mastopathie resp. eine Mastodynie auftrat.

Triantafillopoulos hat bei 2 Männern ein Magenulcus mit Follikulin behandelt und musste dann während der Behandlung eine Knotenbildung in den Brüsten konstatieren.

Nachdem es also auch gelungen ist, beim Menschen mit Follikelhormon mastopathieähnliche Zustände zu erzeugen, wäre es naheliegend, einen Ueberschuss dieses Hormons im Körper als die Ursache der Mastopathie anzuschuldigen.

Hirtz fasste 1941 unter dem "Syndrome hyperfolliculinaire" Menstruationsanomalien, Mastopathien, neurovegetative - und Libidostörungen zusammen.

1946 prägte dann Walle den umstrittenen Begriff des Hyperfollikulinismus, unter den ne-

ben Menorrhagien, Polymenorrhoe, Uterusmyom und Mastodynie noch eine grosse Zahl anderer pathologischer Phänomene fallen. Als Ursache nimmt er ein Ueberwiegen der oestrogenen Hormone an und stützt sich dabei vorwiegend auf experimentelle Erfahrungen am Tier.

Ein hyperfollikulinärer Zustand könne zustande kommen

1. durch Oestrogenüberproduktion mit entsprechender Ausscheidung (keine Retention im Blut, somit auch keine Mastodynien)
2. durch normale Follikulinproduktion mit zu geringer Ausscheidung (Retention im Blut, Mastodynien etc.)
3. durch Hypoproduktion von Progesteron (relative Hyperfollikulinie)

Eine 4. Möglichkeit nannte später T a y l o r : er führt viele Zustände von Hyperfollikulinaemie mehr auf Leberinsuffizienz als auf eine abnorme Ovarialtätigkeit zurück.

Wie lässt sich nun der Verlauf einer Mastopathie mit dem Follikulingehalt des Blutes in Einklang bringen ?

F r a n k beschrieb als erster den parallelen Verlauf der Brustschmerzen zum Blutgehalt an Follikelhormon. Wo die Spannung am stärksten, da sei die Urinausscheidung am schwächsten und der Blutgehalt am höchsten (Oestrogenretention im Organismus).

T u r p a u l t unterschied 3 Formen der schmerzhaften Brust: eine erste zur Zeit der Ovulation als Folge einer zu starken Follikulinausschüttung, eine zweite 3 bis 8 Tage vor Beginn der Menstruation, wo ein Ueberschuss an Corpus luteum-Hormon oder aber ein gewisser Follikulinmangel bestehe, und schliesslich eine dritte Form 2 bis 3 Tage vor der Regel, die wieder auf vermehrte Follikulinbildung nach Aufhören der Corpus luteum-Wirkung zurückzuführen wäre.

Andere Autoren wieder sehen die Ursache der Schmerzen in einem Abfall des Follikulingehaltes. P e r a l t a R a m o s erinnert an die Schwellung der Brüste in den ersten Tagen des Puerperiums, wo der Hormonzustand des Organismus durch einen plötzlichen Abfall des Follikulinspiegels charakterisiert ist, und gibt einem Oestrogensturz die Schuld am Auftreten von Mastopathien. Auch V a r a n g o t findet es schwierig, bei Brustschmerzen kurz vor der Menstruation eine direkte Wirkung des Hyperfollikulinismus anzuschuldigen, da ja gerade zu diesem Zeitpunkt der Blutgehalt an Follikulin brüsk abfällt. A t k i n s hält auch einen praemenstruellen

Follikulinmangel für wahrscheinlicher, was zu der bekannten Besserung während der Schwangerschaft mit ihrem Oestrogenanstieg passen würde.

Es ist aber nicht ausgeschlossen, dass in einem bestimmten Gewebe ein Follikulinmangel vorliegt bei gleichzeitiger Hyperfollikulinaemie. Aehnliche Vorgänge sind ja bei der Ostitis fibrosa bekannt, wo im Skelet ein Calciummangel besteht, im Blut und Urin dagegen ein Ueberschuss. Die Messungen der Gewebs-oestrogene lassen noch keine diesbezüglichen Schlüsse zu.

Wie steht es nun mit dem Nachweis eines hyperfollikulinen Zustandes bei der Frau ?

Die normale Ausscheidung der oestrogenen Stoffe im Urin unterliegt zyklischen Schwankungen. Die ausgeschiedene Menge, die biologisch gemessen werden muss, steigt nach der Menstruation schwach an und erreicht um den 14. Tag einen ersten Höhepunkt. Nach kurzem Absinken erfolgt in der zweiten Zyklushälfte ein starker Anstieg und kurz vor Menstruationsbeginn ein brusker Abfall auf Null.

Auffallend sind die abweichenden Zahlenangaben verschiedener Autoren. Das mag seinen Grund haben in einer verschiedenen Technik, einem verschiedenen Zeitpunkt der Untersuchung und in einer starken individuellen Schwankung der Ausscheidung von Mensch zu Mensch. Als Durchschnittswerte werden bei der normalen Frau im 24 Std.-Urin um den 21. Tag herum 200 bis 500 E. angegeben. Der Blutgehalt an Oestrogenen soll im allgemeinen der Ausscheidung parallel gehen, (W i n k l e r), allerdings nicht notwendigerweise.

Nach P e r a l t a R a m o s ist die Hyperfollikulinurie kein Indiz für eine Hyperfollikulinaemie. Auch K r e i s schreibt, dass die Ausscheidung nicht auf eine äquivalente Produktion schliessen lasse, da eine künstliche Hormonzufuhr die Ausscheidung auch nicht entsprechend ändere. H u e t und H e r s c h b e r g halten Hormonmessungen im Blut und Urin für wenig beweisend, es sei denn, dass alle vier Haupthormone (Follikelhormon, Progesteron, Testosteron und Gonadotropine) einzeln bestimmt werden. Ausserdem sollten die Messungen während des ganzen Zyklus, möglichst täglich, gemacht werden, um ein genaues Bild über den Hormonhaushalt zu bekommen. Vorläufig können wir also den Hormonmessungen noch keinen absoluten Wert beilegen. Die sich widersprechenden Resultate werden vielleicht einmal durch die Kenntnis der chemischen Umwandlungen der Hormone sich erklären lassen.

Ueber Hormonbestimmungen bei Mastosen liegen einige wenige Angaben vor. Desmarest will in 4 Fällen von Mastopathie eine Hyperfollikulinurie gefunden haben. Bécclere, Simonnet und Kudelski fanden bei einem Mädchen mit Mastodynie eine erhöhte Ausscheidung von Follikulin und Gonadotropin. Auch Frank konstatierte bei Mastodyniefällen eine auffallende Verstärkung der Oestrogenausscheidung.

Andererseits hat Taylor bei 19 Patientinnen alle 3 Tage die Follikulinausscheidung gemessen und normale Mengen gefunden. Wanke und Paulsen konstatierten bei 2 Fällen von Mastopathie sogar stark verminderte Follikulinwerte im Urin. Ueber gleiche Resultate berichteten auch Milco und Sørensen.

Die Hormonmessungen lassen bis heute also noch keine eindeutigen Schlüsse über die Ursache der Mastopathie zu. Nichts erlaubt uns, eine Störung in der ovariellen Sekretion anzunehmen. Auch kann der Zustand eines Hyperfollikulinismus laboratoriumsmässig nicht erfasst werden. Es wäre möglich, dass nur im ersten Stadium einer Mastose eine funktionelle Hyperfollikulinaemie besteht und nach Auftreten anatomischer Läsionen dann verschwindet (Huet und Herschberg).

Varangot, Kreis u.a. lassen als einzigen Test für einen hyperfollikulinären Zustand die glandulär-cystische Hyperplasie des Endometriums gelten. Diese trifft aber ausgesprochen selten mit einer Mastose zusammen. Friedmann und Mitarbeiter haben sie bei 49 Patientinnen nicht ein einziges Mal beobachtet. Taylor fand sie unter 31 Mastopathien nur zweimal.

Wären die Mastosen bloss ein Symptom eines Hyperfollikulinismus, so müsste man auch häufiger gleichzeitige Menstruationsstörungen finden, was aber eher selten zutrifft. Umgekehrt bestehen bei dem unzweifelhaft hyperfollikulinären Zustand eines Granulosazelltumors keine Brustdrüsenveränderungen. Diese Tatsache deutet darauf hin, dass lokale Faktoren in der Brustdrüse selber eine wichtige Rolle im Krankheitsgeschehen spielen. Allerdings kann kein Zweifel darüber bestehen, dass die Ovarialtätigkeit für die Mastosenentstehung eine *conditio sine qua non* dargestellt. Das geht eindeutig daraus hervor, dass Mastosen auf das geschlechtsreife Alter beschränkt sind und durch Kastration und klimakterische Involution geheilt werden. (Bourg). Wäre aber ein

Uebermass an Oestrogenen die alleinige Ursache, so sollten alle hyperfollikulitären Symptome bei der gleichen Frau und gleichzeitig vorkommen.

Viel wahrscheinlicher besteht eine lokale Störung der Hormon-Sensibilität. In diesem Fall würde der Begriff des (rein quantitativen) Hyperfollikulinismus zu einer unnötigen Hypothese (Kreis). Auch Klotz ist der Meinung, dass dieser Begriff besser ersetzt werde durch "Follikulin-Hypersensibilität". Die Annahme lokaler Sensibilitätsschwankungen würde auch besser das nicht so seltene unilaterale Auftreten der Mastopathie erklären (Champy).

Der Vollständigkeit halber sei noch auf einige nicht endokrine Faktoren, die bei der Mastopathie eine Rolle spielen können, hingewiesen. Koehlin erwähnt mechanische Faktoren: die praemenstruelle Hyperaemie und das intralobuläre Oedem begünstigen eine Stase der Sekrete. Durch deren Zerfall werden Stoffe frei, die das wandbildende Epithel reizen und zur Proliferation anregen. Die entstehenden Hyperplasien bewirken eine Obliteration der Milchgänge. Wo das Epithel sezerniert, kommt es zu Cystenbildung. Die axillären Drüsenlappen sollen am häufigsten betroffen werden, weil dort sich die grössten und längsten Kanäle finden.

Die Rolle der Hypophyse im Krankheitsgeschehen der Mastosen ist noch sehr wenig bekannt. Varangot konnte bei hypophysektomierten Tieren keine künstliche Mastopathie erzeugen. Herold durchtrennte bei Ratten nur den Hypophysenstiel. Darnach blieben die sonst mit Follikelhormon auftretenden Mastopathien aus. Das Follikulin wirke also weder direkt auf die Brustdrüse noch auf die Hypophyse, sondern zunächst auf Zwischenhirnzentren. Von hier aus werde auf nervösem Wege der Hypophysenvorderlappen in seiner innersekretorischen Leistung umgesteuert, wodurch dann die morphologischen Aenderungen der Brustdrüse verursacht werden.

Hypophysentumoren, die mit Mastopathie einhergehen, sind keine bekannt. Röntgenologisch ist bei der Mastopathie die Sella turcica immer unverändert. Die Gonadotropine im Urin sind normal.

Interessant ist der Hinweis von Varangot, dass vielleicht plötzliche starke Schwankungen der Blutoestrogene zu einer Prolaktinsekretion führen könnten, die in der Brustdrüse Kongestionsphänomene auslösen würde. Diese Hypothese

liesse wohl die Mastodynie erklären; hingegen ist bekannt, dass das Prolaktin nur Sekretionswirkung und keinen Entwicklungseffekt auf die Mamma besitzt, also auch keine Epithelproliferationen hervorrufen kann, wie wir sie bei der Mastopathia chronica finden.

Andere Autoren haben auf die Mitwirkung psychologischer Faktoren hingewiesen. A t k i n s , der die Mastodynie noch mit Follikelhormon behandelte, erreichte mit Injektionen von sterilem Olivenöl, ohne dass die Patientinnen darum wussten, gleich gute Erfolge wie mit dem Hormon. S p e n c e behandelte 24 Frauen, die Mastosen aufwiesen, mit Testosteronpropionat. Intramuskuläre Injektionen von sterilem Olivenöl, welche zur Kontrolle vorgenommen wurden, vermochten in 13 Fällen die Beschwerden zu beheben, sowohl bei solchen Frauen, welche keine knotigen Verdickungen in der Brust aufwiesen, als auch bei solchen, welche diese Veränderungen zeigten. Auch mit Salbenbehandlung führte eine Scheinmedikation zu Besserung.

H a t e r i u s durchtrennte im Tierversuch den Bauchsympathicus und konnte nachher keine Mastopathien mehr erzeugen.

E r n s t erreichte mit Sympathicusdurchtrennung eine Besserung bei einer Mastopathie.

Zusammenfassend kommen wir zum Schluss, dass zur Zeit eine einzige Ursache der Mastopathie nicht bekannt ist, sondern viel mehr eine Polyaetiologie vorzuliegen scheint.

Zu ihrer Entstehung ist das Zusammenwirken von endokrinen, mechanischen und psychologischen Faktoren notwendig, wobei wohl das Entscheidende eine Hypersensibilität des Brustdrüsengewebes auf Follikulin oder einen mammatropen Faktor des Hypophysenvorderlappens ist. Möglicherweise bewirken vorübergehende hyperfollikulinäre Zustände, die durch die Endometriumbiopsie und Hormonmessung im Blut und Urin nicht erfasst werden können, Kongestionszustände der Mamma, die bei immer wiederkehrender Wirkung zu anatomischen Veränderungen im Sinne der Mastopathia chronica führen. Eine Mitbeteiligung der Hypophyse und des neurovegetativen Nervensystems scheint festzustehen.

IV. DIE GRUNDLAGEN DER THERAPIE MIT ANDROGENEM HORMON

Der Gedanke, männliches Sexualhormon bei Mastosen therapeutisch zu verwenden, mag der Erkenntnis entsprungen sein, dass diese Krankheit die Folge einer Ueberproduktion weiblicher Wirkstoffe darstelle, und dass männliche und weibliche Hormone in einem antagonistischen Verhältnis zueinander stehen. Man sprach von einer "paradoxen" Hormontherapie. Heute wissen wir, dass die Sexualhormone (mit Ausnahme des Corpus luteum-Hormons) keineswegs geschlechtsspezifisch sind. Sie werden im Organismus beider Geschlechter gebildet und ausgeschieden, wenn auch nicht in gleichen Mengen, und besitzen alle sowohl oestrogene, progesterogene, als auch androgene Fähigkeiten. Ihre verschiedene Wirkung erklärt sich aus der Spezifität der endokrinen Rezeptoren (G e i s e n d o r f). Die Anwendung des androgenen Hormons bei der Frau ist also nicht paradox, sondern eine Behandlung mit einem körpereigenen bisexuellen Wirkstoff.

Schon P r i b r a m schlug 1919 zur Behandlung der "polycystischen Brustdrüsendegeneration" neben der Ovariectomie die Hodenimplantation vor. Er schrieb damals: "Vielleicht liesse sich die Wirkung durch die wachstumshemmende Medikation von Hodenextrakten steigern". Damit gab er die Richtung an, in der sich die Behandlung der Mastopathie in der Folge bewegen sollte.

Im Jahre 1931 ist es Butenandt und Ruzicka gelungen, das Androsteron aus dem Harn zu isolieren und später synthetisch herzustellen. 1935 konnte Laqueur das Testosteron aus Stierhoden isolieren, und den Chemikern Ruzicka und Wettstein und unabhängig von ihnen auch Butenandt und Hanisch gelang dessen Synthese aus Cholesterin. Miescher, Tschopp und Wettstein zeigten im folgenden Jahre, dass durch Veresterung mit organischen Säuren, speziell der Propionsäure, die Wirksamkeit des Testosteron wesentlich gesteigert wird.

Diese Fortschritte der Chemie gaben den Weg zum Studium der Wirkungen des androgenen Hormons an Organen und Organsystemen frei.

Ueber die Wirkung des Testosteron auf die normale weibliche Brustdrüse liegen verschiedene Angaben vor.

A s t w o o d , G e s c h i c k t e r und R a u s c h injizierten weiblichen jungen Ratten Testosteron. Kleine Dosen führten zur Bildung eines männlichen Brustdrüsentyps, hohe

Dosen verursachten eine Vermehrung des Bindegewebes und auch Cystenbildung, ähnlich wie mit hohen Dosen Follikelhormon.

M i g l i a v a c c a berichtete ebenfalls von einer Vermehrung des interlobulären Bindegewebes, die der Brustdrüse einen fibrösen Aspekt verleihe.

M c E u e n , S e l y e und C o l l i p und später auch C h a m o r r o fanden im Tierversuch nach Testosteroninjektionen histologisch gleiche Bilder, wie nach Zufuhr von Oestrin.

M i l l e f f stellte seine Versuche an Kaninchen an. Nach Implantation von Testosteron trat im Drüsengewebe der Mamma bei normalen Tieren eine geringe Proliferation des Gewebes ein, bei kastrierten Kaninchen dagegen konnte er eine ausgesprochene Wirkung auf die Acini und Milchgänge feststellen.

F a l l e y u.a. beschrieben papillomatöse Veränderungen des Epithels der Brustdrüsengänge. N o b l e erreichte bei normalen Ratten mit 40 mg Testosteronpropionat ein Wachstum der Brustdrüse, bei hypophysektomierten Tieren dagegen nicht.

Alle diese Versuche sprechen für eine Follikelhormon-ähnliche Wirkung. Aber auch antagonistische Eigenschaften wurden beschrieben. J a d a s s o h n und F i e r z zeigten, dass die stimulierende Wirkung des Follikelhormons auf die Brustwarze durch Injektion von Testosteronpropionat abgeschwächt werden kann. B u r r o w s fand bei der Maus eine Entwicklungshemmung der Warze und Areolen.

Ueber den W i r k u n g s m e c h a n i s m u s gehen die Ansichten auseinander. Als Ort der primären Einwirkung werden die Brustdrüse selber, die Hypophyse und das Ovar angegeben.

Eine d i r e k t e Wirkung auf die Mamma wird von H i r t z angenommen. Testosteron soll die Receptoren der Ovarialhormone gegen diese unempfindlich machen, oder sie an Ort und Stelle neutralisieren. Auch S p e n c e , B o u r g und L o e s e r glauben auf Grund ihrer guten Resultate mit lokaler Applikation von Testosteron an eine direkte Wirkung auf die Brust und eine dortige Neutralisation eines Oestrogenüberschusses.

K r e i s , der die Theorie des Hyperfollikulinismus bekämpft, betrachtet die Wirkung des androgenen Hormons als einen rein pharmakodynamischen Effekt auf die einzelne Drüsenzelle.

V a r a n g o t verneint jede direkte Wirkung auf die weibliche Brustdrüse.

Die grosse Mehrzahl der Autoren hält die H y p o p h y s e für den primären Wirkungsort. Wie schon oben erwähnt, reagiert die Mamma nach Hypophysektomie nicht mehr auf Testosteron. Der Gedanke lag deshalb nahe, dass Testosteron die gonadotrope Funktion des Hypophysenvorderlappens auf das Ovar bremst und dadurch die Follikelreifung und die Sekretion von Follikelhormon hindert (K o n j e t z n y u.a.).

Auch H u f f m a n n konstatierte in seinen Tierversuchen eine Abnahme der gonadotropen Wirksamkeit der Hypophyse.

Allerdings ist bekannt, dass das Follikulin selber sich hemmend auf die Produktion des Follikelreifungshormons auswirkt. Trotzdem lässt sich Testosteron in seiner klinischen Wirkung nicht durch Follikelhormon ersetzen, denn damit würde die bei der Mastopathie angenommene Hyperfollikulinaemie nur grösser und die Brustbeschwerden verstärkt. Beim androgenen Hormon aber scheint die Hemmung des Hypophysenvorderlappens im Vordergrund zu stehen und zu einer Verminderung der Follikelhormonbildung im Ovar zu führen.

W i n k l e r glaubt, dass Follikulin via Hypophyse den Follikelreifungsprozess und damit die weitere Bildung von Follikelhormon unterbricht, während Testosteron den Reifungsprozess gar nicht in Gang kommen lässt. Daraus erklärt sich auch, dass die synergistische Wirkung in Bezug auf Hemmung des Hypophysenvorderlappens am Uterus zur antagonistischen werden muss. (Atrophische Veränderungen des Endometriums, Herabsetzung der Spontankontraktionen, Verminderung der Amplitude und Häufigkeit der Tubenperistaltik).

Die hemmende Wirkung des Testosterons auf die Hypophyse scheint sich nicht nur auf die Bildung des gonadotropen Hormons zu beschränken. Es wurden beim Menschen durch Testosteron auch Besserung bei hypophysärem Diabetes und beim Morbus Basedow beschrieben (R e i f f e r s c h e i d) .

L e o n a r d und R e e c e schliessen aus ihren Versuchen an Ratten, dass ein mammatropes Hormon der Hypophyse für die Wirksamkeit der Steroide auf die Brustdrüse von ausschlaggebender Bedeutung sei. Bei geschlechtsreifen Ratten konnten sie mit Testosteron das alveoläre Wachstum der Brustdrüse fördern, bei hypophysektomierten und ovariectomierten Tieren war dazu noch ein Hypophysenwachstumshormon nötig.

C i u l l a , C i a n f e r r o n i u.a. halten nicht die Hypophyse, sondern das O v a r für den primären Wirkungsort. Testosteron soll dort die Follikelreifung verhindern und in höhern Dosen zur Atrophie des Eierstocks führen.

Andere Autoren glauben an einen direkten Antagonismus zwischen dem Follikulin und dem androgenen Hormon in Form einer chemischen Neutralisierung. Nach P e r a l t a R a - m o s kann die neutralisierende Wirkung der Ovarialhormone auf die im Blut kreisenden gonadotropen Faktoren vermindert oder sogar aufgehoben werden durch eine zweite hormonale Hemmung, welche Testosteron auf Follikulin ausübt. Dadurch können die gonadotropen Wirkstoffe frei und ungehemmt in übernormaler Konzentration zur Geltung kommen. Testosteron habe nicht wie Follikulin und Progesteron die Eigenschaft, die Wirkung des im Blut zirkulierenden gonadotropen Hormons aufzuheben, dagegen vermöge es in der ursprünglich indifferenten und in bestimmten Proportionen sich haltenden Mischung Prolan-Follikelhormon den gonadotropen Faktor zur Auswirkung kommen zu lassen, und zwar neutralisieren 1 mg Testosteronpropionat 50 E. Follikulin. Nach F e r i n neutralisieren bei der Frau 320 mg Testosteron 15 mg Oestradiolbenzoat.

V a r a n g o t , S a f t , K r e i s u.a. dagegen halten einen direkten chemischen Antagonismus für unmöglich.

Es wurde auch die Frage aufgeworfen, ob vielleicht Testosteron im Organismus in Oestrogen u m g e w a n d e l t werde. F o s s konstatierte 1938, dass die Verabfolgung von Testosteronpropionat beim Mann eine vermehrte Ausscheidung auch von weiblichen Hormonen im Urin bewirkt. P e r a l t a R a m o s hält bei der nahen chemischen Verwandtschaft der beiden Stoffe eine Umwandlung für durchaus möglich. H u s s l e i n stellte später die Hypothese auf, dass Testosteron im weiblichen Organismus eine Umstimmung erfahre, die verschieden sei, je nachdem, ob es bei Follikulin- oder Progesteronüberschuss appliziert werde, oder zu einer Zeit, wo es keines dieser beiden Hormone in grösserer Menge antreffe. Eine solche Beeinflussung durch die jeweils vorhandene hormonale Phase, und die Auswirkung im Sinne des arteigenen Hormons würde die vielfältigen und scheinbar gegensätzlichen Wirkungen des Testosterons im weiblichen Organismus wesentlich leichter erklären lassen. H u s s l e i n glaubt, dass die Fähigkeit des Organismus, chemische Prozesse auch der kompliziertesten Art durchzuführen, und sein Bestreben nach einer

Ausbalancierung von Angebot und Bedarf an Wirkstoffen, gewissermassen zu seinem Selbstschutz, bisher nicht genügend Beachtung gefunden haben.

Für die Annahme einer blossen S u b s t i t u t i o n eines Defizits an androgenem Hormon im weiblichen Körper liegen noch zu wenig Hormonmessungen bei Mastopathien vor.

Zusammenfassend können wir sagen, dass die Versuche mit Testosteron zu verschiedenen Ansichten über dessen Wirkung auf die Brustdrüse und seinen Wirkungsmechanismus geführt haben. Zum Teil wurden inbezug auf das Follikelhormon synergistische, zum Teil antagonistische Wirkungen gefunden. Wenn er unterscheidet in seiner ausführlichen tierexperimentellen und klinischen Studie zwischen primären und sekundären Wirkungen. Zu den primären zählt er die maskulinisierende, oestrogene, antioestrogene, progesterogene und hypophysotrope Wirkung, zu den sekundären (via Hypophyse verlaufenden) die gonadotrope, antigonadotrope und mammatrope. Zu letzterer setzt er allerdings ein Fragezeichen. Auch heute noch hat dieses Fragezeichen seine Berechtigung, denn die Stellung der mammatropen Wirkung als primäre, direkte, oder als sekundäre, via Hypophyse, ist noch nicht gesichert.

Nach den klinischen Erfahrungen lassen die Tierversuche keine direkten Schlüsse zu über die Wirkung des androgenen Hormons bei der Frau. Der endokrine Zustand des Organismus und die Dosierung spielen eine ausschlaggebende Rolle. Kleine Dosen (50-80 mg) scheinen eher oestrogene, mässige Dosen (150-350 mg) antioestrogene, und massive Dosen maskulinisierende Fähigkeit zu haben (L o e s e r) .

Die Wirkung des Testosteronpropionats auf die m a s t o p a t h i s c h e Brustdrüse soll im folgenden Kapitel beschrieben werden.

V. DIE ERFOLGE DER THERAPIE MIT ANDROGENEM HORMON

a) in der Literatur

Desmarest und Mme Capitain haben 1937 als erste die Wirkungen des androgenen Hormons auf verschiedene Affektionen der weiblichen Brust beschrieben. In 17 Fällen von Mastopathia chronica, wobei es sich z.T. nur um eine Vergrößerung des Drüsenkörpers, z.T. schon um eine cystische Entartung handelte, wurde vor dem erwarteten Schmerzeintritt 30-90 mg Testosteronazetat gegeben. Darnach schwanden fast in allen Fällen die praemenstruellen Schmerzen und Anschwellungen, ohne dass die Menstruation beeinflusst wurde. Adenomknoten verkleinerten sich oder verschwanden vollständig während der Behandlung. Cysten gingen z.T. zurück, z.T. blieben sie unverändert. Erwähnenswert ist die Tatsache, dass in einem therapieresistenten Fall einer alten Mammacyste im Blut und Urin normale Follikulinwerte gefunden wurden. Die Autoren sind der Ansicht, dass durch eine frühzeitige Therapie die Cystenbildung verhindert werden könne.

Im gleichen Jahr hat Leric 11 Fälle beschrieben. In 6 Fällen lag eine reine Mastodynie und in 5 Fällen eine Mastopathia chronica mit Adenomknoten vor. Mit ähnlichen Dosen wie bei Desmarest wurde eine vollständige Heilung der Mastodynien erzielt. In den 5 Fällen von Knotenbildung verschwanden immer die Schmerzen, zu drei Malen auch die Knoten.

Durch die Mitteilungen von Desmarest angeregt, versuchte Turpaul Testosteronpropionat (Perandren) bei Mastopathien. Zur Erklärung der Tatsache, dass nicht alle Frauen im gleichen Abschnitt des menstruellen Zyklus an Schmerzen in den Brüsten leiden, stellte er die Hypothese auf, dass durch Follikulin das Epithel der Brustwarzen und der Milchkanäle, sowie das pericanaliculäre Bindegewebe entwickelt werden, durch Progesteron jedoch das Epithel der Drüsenläppchen und das dieselben umgebende Bindegewebe. Bei denjenigen Frauen, welche 8-12 Tage vor Beginn der Menstruation ihre Beschwerden in den Brüsten bekommen, sei eine zu starke Follikulinausschüttung im Moment der Ovulation anzunehmen. Bei denjenigen, welche 3-8 Tage ante menstruationem Schmerzen verspüren, handle es sich im allgemeinen um einen Ueberschuss an Corpus luteum-Hormon, ev. im Sinne einer ungenügenden Follikulinsekretion. Bei denen endlich, welche vom 3.-1. Tag vor der Menstruation an Schmerzen leiden, sei an eine neue Folli-

kulinüberschüttung durch Einwirkung der Hypophyse zu denken, nachdem das Corpus luteum seine Sekretion schon eingestellt habe. Je nachdem, ob es sich um die eine oder andere dieser 3 Kategorien handle, müsse auch die Therapie verschieden sein. Auf Grund von 53 behandelten Fällen konnte Turpault feststellen, dass das androgene Hormon nur in der ersten und dritten Gruppe günstig wirke. In der zweiten Gruppe wurden im Gegenteil mit kleinen Follikulindosen gute Erfolge erzielt. Die Dosierung betrug 5-10 mg täglich an den 3 Tagen vor Auftreten der Schmerzen. In allen 37 Fällen, die der 1. und 3. Kategorie entsprachen, war der Erfolg ausgezeichnet, oft schon nach einer einzigen Serie von Injektionen. In den Fällen, wo das Follikulin 0,05 mg pro Liter Blut im Zeitpunkt der Ovulation oder 24 Std. ante menstruationem übersteigt, müsse die Therapie auf 2-3 Monate ausgedehnt werden.

B e n d e r berichtete über 12 Fälle von schmerzhaften Brustdrüsenanschwellungen, die er mit Testosteronpropionat behandelte. Mit Dosen, die zwischen 12 und 80 mg schwankten, erreichte er in 4 Fällen vollständige Heilung, in 6 Fällen Besserung, und in den übrigen 2 Fällen hatte er keinen Erfolg.

T a i l h e f e r veröffentlichte 1938 zehn Fälle, wovon 4 ohne und 6 mit klinisch fassbaren anatomischen Veränderungen. Mit zweimal wöchentlich 10 mg zwischen dem 8. und 20. Tag erreichte er bezüglich Schmerzen in 5 Fällen vollständige Heilung, in 4 Fällen Schmerzverminderung und in einem Fall, der allerdings keinen Zusammenhang mit dem menstruellen Zyklus aufwies, keinen Erfolg. Was die tumorösen Veränderungen betrifft, so wurde nur in einem einzigen Fall die Verkleinerung einer Cyste beobachtet, alle Adenome waren therapieresistent.

S a f t erreichte in 3 Fällen von Mastodynie bei jüngeren Frauen mit 60 resp. 80 mg eine vollständige Heilung.

L o e s e r beobachtete in einem Fall, wo in einer Mama ein Knoten von der Grösse eines Taubeneis bestand, ein vollständiges Verschwinden desselben, allerdings mit viel höhern Dosen (600 mg pro Monat). Diese hohe Dosierung führte zu einer vorübergehenden Endometriumatrophie und Amenorrhoe, hatte aber keinerlei Vermännlichungssymptome zur Folge.

M i g l i a v a c c a erzielte bei 16 Patientinnen mit Mastodynie mit 70-90 mg Testosteronpropionat pro Zyklus nach 2 Monaten in 9 Fällen Dauerheilung und in 7 Fällen deutliche Besserung.

Auch K u t h a n, hatte raschen Erfolg in einem Fall von Mastodynie bei einem 18 jährigen Mädchen, wo nach 3 Injektionen von je 5 mg Perandren die praemenstruelle schmerzhaftes Schwellung verschwand, und die Brüste weich wurden.

Mit einer viel grössern Dosis (270 mg) brachte F o s s in einem Fall von Mastodynie die Schmerzen zum Verschwinden.

B e n z a d o n behandelte 19 Frauen mit Perandren. 11 davon boten das Bild der funktionellen Mastopathie, bei den 8 übrigen wurden Fibroadenome der Mammæ diagnostiziert. Bei den letzteren war die Therapie erfolglos, dagegen blieben von den 11 Mastodynien einige ein ganzes Jahr rezidivfrei nach einer 2-3 Monate dauernden Behandlung mit je 40-50 mg.

Bessere Erfolge meldete G r a u l i c h. Bei 2 Frauen mit praemenstruellen Schwellungen und tastbaren knotigen Veränderungen führten 60-120 mg Perandren zu vollständiger Heilung. In einem andern Fall von multiplen Cysten, wo weder Operation, Analgetica, Wärme noch Infrarotbestrahlungen eine Heilwirkung hatten, genügten 6 mal 10 mg Perandren zur vollständigen Heilung. In allen drei Fällen blieben die Patientinnen über ein Jahr rezidivfrei.

S p e n c e behandelte 24 Frauen wegen schmerzhafter Brust und sogenannter chronischer Mastitis. Intramuskuläre Injektionen von sterilem Olivenöl, welche zur Kontrolle vorgenommen wurden, vermochten in 13 Fällen die Beschwerden zu beheben, sowohl bei Frauen mit, als auch solchen ohne knotigen Veränderungen. Acht von den mit Olivenöl günstig beeinflussten Fällen benötigten keine weitere Behandlung. Die übrigen 16 Patientinnen bekamen intramuskuläre Testosteronpropionatinjektionen in Einzeldosen von 25,50 und 100 mg, welche gewöhnlich 2 mal wöchentlich während mehrerer Monate verabfolgt wurden. Bei 14 von diesen Frauen konnten die Schmerzen zum Verschwinden gebracht werden. 12 Patientinnen wiesen knotige Veränderungen in den Brüsten auf. Nur in 3 Fällen konnte ein Verschwinden der Knoten festgestellt werden, wobei allerdings 2 die Deutung eines spontanen Rückgangs zuließen; beim dritten waren total 2925 mg Testosteronpropionat in 5 Monaten nötig, worauf sich Nebenwirkungen einstellten in Form einer Klitorishypertrophie und einer extremen Endometriumatrophie. Bei 5 Patientinnen gingen die Knoten etwas zurück und bei 2 weitern traten während der Behandlung sogar neue knotige Verdickungen auf. Auch in andern Fällen führten die hohen Dosen zu ungewollten Erscheinungen: Unterdrückung der Men-

struation und verstärktes Haarwachstum, besonders bei jüngern Frauen. Der Verfasser betonte, dass im Hinblick auf diese Komplikationen das androgene Hormon in hoher Dosierung nur mit der nötigen Vorsicht angewandt werden soll.

Ebenfalls hohe Dosen (600 mg) wendete *T r a i n a - R a o* an und hatte gute Erfolge.

G r e e n h i l l und *F r e e d* gaben in 4 Fällen von Mastodynie in den beiden letzten Zykluswochen je dreimal 25-50 mg Testosteronpropionat. Nebenerscheinungen traten dabei keine auf.

E v e l b a u e r brachte schon mit 40-50 mg pro Zyklus in 2 Fällen Adenomknoten zu völligem Verschwinden.

P e r a l t a R a m o s und *C o l o m b o*, die eingehende biologische Versuche mit Testosteronpropionat angestellt hatten, behandelten 23 Fälle von Mastopathien. Bei allen war der therapeutische Effekt sehr gut, und es kam kein einziger Versager vor. Ueber die Art der Brustdrüsenveränderungen und die Dosierung liegen leider keine Angaben vor.

Z a m b e l l i beschrieb in seiner ausführlichen Monographie über das synthetische männliche Sexualhormon in der gynäkologischen und geburtshilflichen Therapie drei Fälle von Mastopathia chronica mit Knotenbildung. Er gab in der Zeit vom 6. Tag nach Schluss der Menstruation bis 4-5 Tage vor Beginn der nächsten 60-90 mg Testosteronpropionat. Er erreichte damit völlige Schmerzfreiheit und ein Verschwinden der prämenstruellen Schwellung, dagegen wurde die Grösse der Knoten nur wenig oder gar nicht beeinflusst. Einer dieser Fälle wurde nachher wegen Carcinophobie operativ angegangen. Man fand ein typisches Fibroadenom ohne sichtbare Modifikation durch die Hormontherapie. Zambelli kommt zum Schluss, dass bei der Mastopathia cystica und fibroadenomatosa mit Testosteronpropionat Schwellung und Schmerz sehr gut unterdrückbar, Knoten dagegen schwer zu beeinflussen sind.

S p e n c e hatte in frühern Versuchen schon festgestellt, dass durch die intramuskuläre Injektion von Perandren die Schmerzen bei chronischer Mastopathie gelindert werden können, und dass in einzelnen Fällen auch die in den Brüsten bestehenden Knoten verschwinden. 1940 publizierte er dann 8 Fälle von Mastopathie, die er lokal mit Perandrensalbe behandelt hatte. Um den psychologischen Faktor auszuschalten, wurde zuerst einen Monat lang eine hormonfreie Salbe verwendet, wovon die Patientinnen nichts wussten. Tägliche Ein-

reibung von 3-10 mg aktiver Substanz vermochte die Schmerzen in 6 Fällen zum Verschwinden zu bringen. Bei den übrigen 2 Patientinnen trat schon durch die Scheinmedikation eine Besserung ein. Die Wirkung dieser Behandlung auf die Knoten im Drüsengewebe war nicht eindeutig. Spence glaubt, dass die Hormonwirkung eine lokale sei, und nicht auf dem Weg über die Hypophyse zustande komme.

G r ü t z m a n n behandelte 1942 drei Frauen mit knotigen Mastopathien und erreichte mit Testosteronpropionat eine Besserung der Beschwerden, aber keine Beeinflussung der Knoten.

N a t h a n s o n und Mitarbeiter publizierten 30 Fälle von Mammabeschwerden, worunter 9 Patientinnen mit Fibroadenosis. Die Dosierung des Testosteronpropionats betrug 75-150, maximal 250 mg im Monat. Alle 9 Fälle wurden günstig beeinflusst, in 7 Fällen schwand auch der organische Befund.

W e n n e r beschrieb in seiner Studie über "androgenes Hormon und weiblicher Organismus" zwei Fälle von Mastodynie und zwei Fälle von Mastopathia chronica. Die ersteren wurden mit täglich 5 Perandren-Linguetten zu 5 mg, beginnend 2 Tage vor dem erwarteten Schmerzeintritt, innert kurzer Zeit vollständig geheilt. Die beiden Fälle mit knotigen Veränderungen konnten subjektiv auch geheilt werden, jedoch blieben die Knoten unverändert.

B é c l è r e , S i m o n n e t und K u d e l s k i behandelten ein 15 jähriges frühreifes Mädchen, das klinisch die typischen Zeichen einer Mastodynie aufwies, mit Testosteronpropionat. Zur Zeit der stärksten Schwellung wurde eine erhöhte Oestrogenausscheidung gemessen. Die Behandlung mit monatlich 125 mg brachte die Schmerzen vollständig zum Verschwinden, der Lokalbefund wurde normal und die vorher verstärkte Menstruation wurde schwächer.

Sehr aufschlussreich sind die Befunde, die P r i c o l o und G o i s s i a n 10 Frauen mit fibrös-cystischer Mastopathie erheben konnten. Nach einer genauen histologischen Untersuchung des durch Probeexcision gewonnenen pathologisch veränderten Gewebes wurde eine Therapie mit Perandren durchgeführt. Die Patientinnen erhielten pro Monat 125 mg in Einzeldosen von 25 mg, verteilt auf die 2. Zyklushälfte. Ein bis zwei Monate später wurde wiederum an mehreren Stellen Gewebe zur histologischen Untersuchung entnommen. Dabei wurde eine Verminderung der epithelialen Elemente und der cystischen

Erweiterungen der Drüsengänge, sowie eine Vermehrung des Bindegewebes, festgestellt. Bei Kontrolluntersuchungen nach 3-4 Monaten waren diese Rückbildungsvorgänge noch deutlicher nachweisbar. Während dieser Zeit kam es zu einer deutlichen Besserung der klinischen Symptome. Die Autoren halten die Applikation höherer Dosen und wiederholte Kuren während mehrerer Jahre für zweckmässig.

H u e t und H e r s c h b e r g , die die Mastopathie zu den "endocrinoses oestrogènes" zählen, behandelten u.a. auch 3 Mastopathien erfolgreich mit androgenem Hormon.

B o u r g schliesslich beschrieb einen Fall von Mastopathia fibrosa cystica, bei dem nach lokaler Implantation von 2 mal 100 mg Testosteronpropionat und einer Verödung der Cysten die Schmerzen verschwanden und sich keine neuen Cysten mehr bildeten.

Ebenfalls mit Perandren-Implantationen (100-300 mg) konnten V a r g a s und L u c c h i n i bei Mastopathia chronica cystica Schmerz und Tumor zum Verschwinden bringen.

In der Tabelle Nr. 1 sind nun die Erfolge der Hormonbehandlung zusammengestellt. Vorerst wurden alle Mastosen zusammengenommen, ohne Unterscheidung von Mastodynien und Mastopathien. Die Resultate habe ich in 3 Kategorien eingeteilt:

1. Heilung, d.h. völliges Verschwinden aller subjektiven und objektiven Zeichen,
2. Besserung, d.h. Heilung der subjektiven Beschwerden, aber keine oder nur geringe Rückbildung der anatomischen Veränderungen,
3. Versager, d.h. subjektiv und objektiv keine Aenderung.

TABELLE 1

Autor:	Jahr:	Anzahl Fälle:	Dosierung im Monat:	Heilung:	Besserung:	Versager:
Desmarest/Cap.	1937	17	30-90 mg	10	6	1
Leric	1937	11	50-60 mg	9	2	-
Turpault	1937	53	30 mg	37	-	16
Bender	1937	12	12-80 mg	4	6	2
Tailhefer	1938	9	40 mg	5	4	-
Saft	1938	2	60-80 mg	2	-	-
Loeser	1938	1	600 mg	1	-	-
Migliavacca	1938	16	70-90 mg	9	7	-
Kuthan	1938	1	15 mg	1	-	-
Foss	1938	1	270 mg	1	-	-
Benzadon	1939	19	40-50 mg	11	-	8
Graulich	1939	3	60-120 mg	3	-	-
Spence	1939	16	200-600 mg	3	11	2
Evelbauer	1939	2	40-50 mg	2	-	-
Peralta Ramos	1939	23	?	23	-	-
Greenhill/Freed	1940	4	150-300 mg	4	-	-
Spence	1940	8	3-10mg tgl.	-	6	2
Zambelli	1940	3	60-90 mg	-	3	-
Grützmann	1942	3	40-300 mg	-	3	-
Nathanson	1942	9	75-250 mg	7	2	-
Wenner	1942	4	25 mg tgl.	2	2	-
Béclère	1944	1	125 mg	1	-	-
Loeser	1944	2	300-700 mg	2	-	-
Pricolo/Goisis	1946	10	125 mg	-	10	-
Huet/Herschberg	1947	3	50-150 mg	2	1	-
Bourg	1947	1	600 mg	1	-	-
				234	140	63
				=100 %	=60 %	=27 %
						31
						=13 %

TABELLE 2: Mastodynien

Autor:	Jahr:	Anzahl Fälle:	Dosierung im Monat:	Heilung:	Besserung:	Versager:
Leric	1937	6	50-60 mg	6	-	-
Tailhefer	1937	4	40 mg	4	-	-
Bender	1937	12	12-80 mg	4	6	2
Soft	1938	2	60-80 mg	2	-	-
Migliavacca	1938	16	70-90 mg	9	7	-
Kuthan	1938	1	15 mg	1	-	-
Foss	1938	1	270 mg	1	-	-
Benzadon	1939	11	40-50 mg	11	-	-
Spence	1939	4	200-600 mg	4	-	-
Greenhill/Freed	1940	4	150-300 mg	4	-	-
Wenner	1942	2	25 mg tgl.	2	-	-
Béc lère	1944	1	125 mg	1	-	-
		64		49	13	2
		-100 %		-77 %	-20 %	-3 %

TABELLE 3: Mastopathia chronica adenomatosa

Autor:	Jahr:	Anzahl Fälle:	Dosierung im Monat:	Heilung:	Besserung:	Versager:
Desmarest/Cap.	1937	10	30-90 mg	10	-	-
Leric	1937	5	50-60 mg	3	2	-
Turpault	1937	53	30 mg	37	-	16
Tailhefer	1938	5	40 mg	1	4	-
Loeser	1938	1	600 mg	1	-	-
Benzadon	1939	8	40-50 mg	-	-	8
Graulich	1939	2	60-120 mg	2	-	-
Spence	1939	12	200-600 mg	3	5	4
Evelbauer	1939	2	40-50 mg	2	-	-
Zambelli	1940	3	60-90 mg	-	3	-
Spence	1940	8	3-10 mg tgl.	-	6	2
Grützmann	1942	3	40-200 mg	-	3	-
Nathanson	1942	9	75-150 mg	7	2	-
Wenner	1942	2	75-150 mg	-	2	-
		123		66	27	30
		-100 %		-54 %	-22 %	-24 %

TABELLE 4: Mastopathia chronica cystica

Autor:	Jahr:	Anzahl Fälle:	Dosierung im Monat:	Heilung:	Besserung:	Versager:
Desmarest/Cap.	1937	7	30-90 mg	-	6	1
Tailhefer	1937	1	40 mg	-	1	-
Graulich	1939	1	60 mg	1	-	-
Bourg	1947	1	600 mg	1	-	-
				10	2	7
				-100 %	-20 %	-70 %
						1
						-10 %

— Die Auswertung der Zahlen ergibt eine Heilung in 60 % der Fälle, eine Besserung in 27 % und ein Versagen der Therapie in 13 %. Ueber die Häufigkeit von Rezidiven kann leider nichts Genaues ausgesagt werden. Nur wenige Autoren konnten ihre Fälle über mehrere Jahre kontrollieren. Publikationen über Nachuntersuchungen liegen fast keine vor.

In den meisten Kasuistiken wird darauf hingewiesen, dass der Erfolg mit androgenem Hormon bei den blossen praemenstruellen Schwellungen besser sei, als bei den Mastopathien mit knotigen oder cystischen Veränderungen. Ich habe versucht, die veröffentlichten Fälle in Mastodynien, Mastopathia chronica adenomatosa und cystica zu trennen. Alle Fälle, bei denen aus der Beschreibung die Art der Erkrankung nicht mit Sicherheit hervorging, wurden weggelassen. Aus den Tabellen 2 bis 4 ist ersichtlich, dass bei den Mastodynien 77 % geheilt, 20 % gebessert werden konnten, und nur 2 fragliche Mastodyniefälle nicht reagierten. Bei den knotigen Mastopathien wurde in 50 % der Fälle Heilung, in 22 % Besserung und in 24 % keine Aenderung beobachtet. Die selteneren cystischen Formen schliesslich konnten nur in 2 Fällen völlig geheilt werden, meistens schwanden nur die Schmerzen, die Cysten blieben bestehen oder verkleinerten sich nur wenig.

b) aus dem Krankengut der Frauenpoliklinik Basel

Die Beobachtungen der Frauenpoliklinik Basel in den Jahren 1944 bis 1949 beschränken sich auf nur 5 Fälle von Mastopathien. Diese relativ kleine Zahl dürfte ihren Grund darin haben, dass Frauen mit knotigen Veränderungen in den Brüsten aus Angst vor dem Carzinom meist direkt zum Chirurgen gehen, welcher in der Regel nicht nur eine Probeexcision vornimmt, sondern gleich den ganzen Tumor entfernt. Erst wenn sich Rezidive einstellen und man sich von weiteren chirurgischen Eingriffen keinen Erfolg verspricht, wird eine Hormonbehandlung in Erwägung gezogen.

Die unten beschriebenen Mastopathiefälle wurden in der gynaekologischen Poliklinik des Frauenspitals Basel behandelt. Es ist dabei in Betracht zu ziehen, dass die Krankengeschichten bei diesen ambulant behandelten Fällen nicht so ausführlich und genau sein können, wie bei hospitalisierten Kranken. Es kann auch nicht kontrolliert werden, ob die Patientinnen die gegebenen Weisungen befolgen, oder ob nebenbei noch andere therapeutische Massnahmen getroffen werden. Die Patientinnen erscheinen auch nicht immer zum gewünschten Zeitpunkt oder bleiben plötzlich der weiteren Behandlung fern, und schliesslich erschwert der Wechsel der untersuchenden Aerzte eine objektive Beurteilung des Heilverlaufs.

1. FALL: Frau W.L. 44 j.

Menarche mit 14 Jahren, Perioden 4-wöchentlich, 4-5 Tage lang, mittelstark. Im März 1944 sind durch den Chirurgen beidseits Mammatumoren entfernt worden. Die pathol.-anatomische Diagnose hatte gelautet: Sklerose des Mammagewebes, Mastopathia cystica mit umschriebenen Epithelotypen.

Im Sept. 1944 wird nun in der linken Brust wieder ein gut verschiebliches, aber schlecht abzutastendes Infiltrat festgestellt. Axillardrüsen unbeteiligt, kein Carcinomverdacht. Die Schmerzen treten praemenstruell auf. In den folgenden Monaten werden je 50-150 mg Perandren gegeben zur Zeit des erwarteten Schmerzbeginns, in täglichen Einzeldosen von 25 mg. Nach dreimonatiger Behandlung wird die Patientin völlig schmerzfrei, die Menses werden kaum merklich beeinflusst. Im März 1945 wird die Patientin geheilt entlassen. Sie bleibt in der Folge schmerzfrei. Da sich jedoch im August der Knoten in der linken Brust vergrössert, wird eine Probeexcision vorgenommen, die eine umschriebene Adenombildung bei leichter Ma-

stopathia cystica und Sklerose des Mammagewebes ergibt. Im März 1947 treten wieder in verstärkter Masse Schmerzen auf. Lokal ist wenig zu spüren. Erneute Perandrenbehandlung mit 25 mg täglich vor und während der Blutung. Im Juni 1947 lässt sich ein wachsender Mastopathieknoten palpieren. Nach einer Gesamtmenge von 450 mg Perandren tritt eine Amenorrhoe auf, die zum Abbruch der Behandlung zwingt. Der Mammatumor bleibt unverändert, ist leicht druckempfindlich. Patientin tritt im Juni 49 wegen Metrorrhagien wieder in Behandlung. Die Curettage ergibt eine glandulär-cystische Hyperplasie des Endometriums.

Epikrise: Bei 44 jähriger Frau mit Mastopathia cystica wird in 3 Monaten Schmerzfreiheit erzielt. Rezidiv nach 2 Jahren. Die erneute Hormonbehandlung muss wegen Nebenerscheinungen abgesetzt werden. Knotige Veränderungen nicht beeinflusst.

2. FALL: Frä. N.J. 32 j.

Menses regelmässig 4-wöchentlich, 4-5 Tage dauernd. Patientin kommt im Nov. 47 wegen praemenstruellen Brustschmerzen, die seit einem halben Jahr bestehen, in Behandlung. Auch habe sie in der linken Brust einen Knoten gespürt. Bei der Untersuchung (postmenstruell) wird folgender Befund erhoben: Erbsgrosse Verhärtung im untern äussern Quadranten der linken Brust. Keine Anzeichen eines Malignoms. Es werden 4 mal 25 mg Perandren, verteilt auf die zweite Zyklushälfte, injiziert. Bei der folgenden Menstruation sind die Schmerzen geringer. Nach total 200 mg Perandren fast keine Beschwerden mehr. Im Jan. 48 wird auf orale Applikation übergegangen: täglich 10 mg Linguetten, im ganzen 200 mg. Patientin ist seither nie mehr zu einer Kontrolle erschienen.

Epikrise: Gute Beeinflussung von mastopathischen Beschwerden bei 32 jähriger Tochter mit 200 mg Perandren.

3. FALL: Frau Z.-L.J. 47 j.

Patientin kommt wegen Verhärtungen in der linken Brust, die bei der letzten Periode schmerzhaft waren. Sie habe schon früher einmal kleine Knoten gehabt, die excidiert worden waren, und deren histologische Untersuchung nichts Bösartiges ergeben habe. Befund Ende 48: Größere Schrotkornkonsistenz hauptsächlich der linken Brust. Da die Beschwerden typisch zyklusgebunden sind, verzichtet man auf eine erneute Probe-excision und beginnt sofort mit Perandren-Injektionen, 8 mal 25 mg in Abständen von 2-3 Tagen während der Dauer von 2 Mo-

naten. Daraufhin starke Abnahme der Beschwerden. Die Untersuchung am 9. Sept. ergibt folgenden Befund: Zwei Finger oberhalb der linken Brustwarze tastet man eine unter der Haut liegende, mit dieser nicht verwachsene Resistenz von glatter Oberfläche. Patientin gibt an, dass der Knoten durch die Behandlung deutlich zurückgegangen sei. Er ist aber immer noch ein wenig druckempfindlich. Bei einer Kontrolluntersuchung nach 3 Wochen ist die Verhärtung noch mehr zurückgegangen. 5 Monate bleibt die Patientin ohne Behandlung beschwerdefrei. Darnach treten erneut Brustschmerzen auf. Palpatorisch ist in beiden Brüsten nichts festzustellen. Es wird eine neue Hormonkur eingeleitet.

Epikrise: Schrotbeutelmammas bei klimakterischer Frau. Deutlicher Rückgang eines Knotens und Schwinden der Spontanschmerzen unter Perandren.

4. FALL: Frau R.-G.L. 38 j.

Menses regelmässig, 4-wöchentlich, 2-3 Tage dauernd, mittelstark. 3 normale Geburten 1931, 34 und 39. 1940 Tubensterilisation und Ventrofixation. Seit 1943 Dysmenorrhoe, die ohne Dauererfolg mit Perandren behandelt und 1945 durch eine Cotte'sche Sakralresektion definitiv geheilt wird.

1947 treten erstmals Schmerzen in den Brüsten auf. In der linken Mamma spürt man zentral in der Tiefe eine nussgrosse Resistenz, die durch den Chirurgen excidiert wird. Die histologische Untersuchung ergibt eine Hypertrophie des Drüsengewebes, geringe Mastopathia cystica und Fibrosis des Mammagewebes.

Anfangs 1949 treten erneut Schmerzen in den Brüsten auf, links stärker als rechts, antemenstruell und menstruell. Menses regelmässig, etwas schwächer als früher. Je geringer die Blutung, desto ausgesprochener die Mastopathie. Therapie: Zuerst Versuch mit Lutocyclin, alle 2 Tage 5 mg, im ganzen 6 Injektionen. Die folgende Menstruation ist stärker, die praemenstruelle Spannung schwindet, doch bleibt in der linken Brust eine Druckschmerzhaftigkeit zurück. Die rechte Mamma besitzt Schrotkornkonsistenz; es sind kleine druckschmerzhaft Knötchen tastbar. Um ev. auch die anatomischen Veränderungen zu beeinflussen, wird auf Perandren umgestellt. Es werden vom 11. Zyklustag an alle 2 Tage 25 mg injiziert, im ganzen 200 mg. Der Erfolg des Perandren ist durchschlagend. Sowohl die Schmerzen in den Brüsten, als auch die dysmenorrhoeischen Beschwerden, bleiben

bei der nächsten, wiederum normal starken Menstruation, aus. Während des folgenden Monats werden noch 150 mg injiziert, nachher wird auf orale Applikation übergegangen. Patientin bleibt einige Monate ohne Behandlung beschwerdefrei.

Im Oktober 49 kommt Patientin wieder in die Sprechstunde und klagt über erneute Schmerzen in den Brüsten, "wie bei Milcheinschuss". Die wieder aufgenommene Perandren-Behandlung bringt wesentliche Besserung.

Im Februar 50 wird wegen starker Unterleibsbeschwerden eine Probelaparotomie vorgenommen, und man löst an den rechten Adnexen Adhäsionen. Seither (1/2 Jahr) fühlt sich Patientin wohl.

Epikrise: Rezidiv einer Mastopathia fibrocystica nach Excision bei 38-jähriger verheirateter Frau. Lutocyclin bringt nur geringe Besserung. Durchschlagender Erfolg mit Perandren. Auch ein Rückfall nach einigen Monaten wird gut beeinflusst.

5. FALL: Frau E.B.-S. 46 j.

Patientin steht am Beginn der Menopause. Letzte Periode im Aug. 47 und Mai 48, im April 49 noch Spurb Blutung. Dabei leichtes Ziehen in der linken Brust. Befund im Mai 49 Adipositas, Vesicocele, Hypertrophie des Mammadrüsen Gewebes, Mastopathie. Vorerst wird Lutocyclin verordnet, bringt aber keine Besserung.

Mitte Juni kommt Patientin wieder mit Schmerzen in der linken Brust, die von der Axilla ausgehen. Die axillären Lymphknoten sind unbeteiligt. Mammae symmetrisch, Fetthypertrophie, Drüsenkörper beidseits frei und indolent. Versuch mit Benerva forte-Tabletten. Juli 49: Es ist gar keine Besserung der Beschwerden erfolgt. Die Mammae sind wiederum gar nicht suspekt auf Malignom, überall gleichmässig weich mit wenig Drüsengewebe, aber auffallende Druckdolenz in der ganzen Brust. Keine axillären Lymphome. Es wird nun eine Perandrenkur begonnen: 8 mal 25 mg, verteilt auf 4 Wochen. Erfolg: promptes Schwinden der Beschwerden. Patientin blieb bis heute rezidivfrei.

Epikrise: Mastopathie in den Wechseljahren, die auf Lutocyclin und Benerva forte nicht anspricht. 200 mg Perandren führen zu einem völligen Verschwinden der Beschwerden.

Zusammenfassend können wir sagen, dass in allen 5 Fällen die Perandren-Behandlung zu einer Heilung oder wenigstens einer deutlichen Besserung der Beschwerden geführt hat. Die knöchernen Veränderungen wurden scheinbar in einem einzigen Fall günstig beeinflusst. Das Auftreten von Rezidiven scheint man mit der Hormontherapie nicht verhindern zu können.

VI. ANWENDUNGSART, DOSIERUNG UND NEBENERSCHEINUNGEN

Es stehen uns verschiedene Wege offen, das androgene Hormon dem menschlichen Organismus zuzuführen. Entsprechend der Art der ersten synthetisch hergestellten Androgene war es anfänglich ausschliesslich die *i n t r a m u s k u l ä r e* Injektion einer öligen Lösung, die zur Anwendung kam. Durch die Veresterung des Testosteron mit der Propionsäure gelangte man zu einer stärkern und anhaltenderen Wirkung. Die Esterkomposition scheint ein vorzeitiges Harnfähigwerden des Hormons zu verhindern. Trotzdem ist die Resorptions- und Ausscheidungsgeschwindigkeit immer noch so gross, dass die Injektionen in kurzen Abständen wiederholt werden müssen, um einen wirksamen Blutspiegel aufrechtzuerhalten. (L a - q u e u r konnte zeigen, dass bei zweitägiger Injektion die Kammgrösse des Kapauns an den behandlungsfreien Tagen jeweils abnimmt). Die Erhöhung der Dosis führt nur zu einer ganz geringen Verlängerung der Wirkung, da eine einmalige Hormongabe bei einem charakteristischen Betrag (Sättigungsdosis) ihre optimale Wirkung erreicht, und der Ueberschuss ausgeschieden wird (Ueberlaufprinzip).

Die Hormonmengen, die von den verschiedenen Autoren angewendet wurden, schwanken innerhalb sehr weiter Grenzen. Die ersten Behandlungsversuche zeigen Dosierungen von weniger als 100 mg pro Zyklus. Im Durchschnitt wurden alle 2-3 Tage 5-10 mg injiziert, und zwar begann die Behandlung 3-4 Tage vor dem erwarteten Schmerzeintritt und erstreckte sich bis kurz vor die Menstruation oder sogar in diese hinein. Es zeigte sich aber bald, dass die Dosierung nicht schematisch gehandhabt werden darf, da die Toleranz gegen androgenes Hormon von Frau zu Frau verschieden ist, und ausserdem die Hormonwirkung vom momentanen Funktionszustand des Erfolgsorgans abhängig ist.

L o e s e r , S p e n c e , T r a i n a - R a o u. a. wagten es, Dosen von mehreren 100 mg im Monat zu injizieren; in einem Fall wurden bis 1000 mg gegeben. Sie hatten damit in den meisten Fällen wohl guten Erfolg, es traten jedoch regelmässig Nebenerscheinungen auf, die nach unserer Ansicht vermieden werden sollten.

Im Laufe der Jahre kristallisierte sich eine Dosierung von 100-200 mg heraus, die meistens gleichmässig auf die 2. Zyklushälfte verteilt wurden.

ON MUM Die intramuskuläre Applikation hat den Nachteil, dass der Hormongehalt des Blutes entsprechend den Injektionen periodisch schwankt. Entweder sinkt er jeweils vor der Injektion unter die Wirksamkeitsgrenze, oder er übersteigt bei höherer Dosierung den Sättigungswert, und das überschüssige Hormon geht verloren. (Es ist allerdings zu bedenken, dass der Organismus über Einrichtungen zur Neutralisation von Ueberschüssen verfügt, z.B. durch Veränderung der Ausscheidungsschwelle oder der chemischen Reaktion). Aus diesem Grunde wurde von 1941 an von vielen Autoren die Implantation von Testosteronpropionat-Tabletten durchgeführt.

Die Hormon-I m p l a n t a t i o n nähert sich dem Prinzip der "Drüsenprothese" (M ü l l e r), nimmt aber gegenüber einem Zellverband nicht am Spiel der endokrinen Korrelationen teil und bleibt durch eine erhöhte oder verminderte Nachfrage unbeeinflusst.

Die sterilen Tabletten werden durch einen kleinen Schnitt oder mit Hilfe eines zu diesem Zweck gestalteten Trokars genügend tief in die Subcutis, meist des Hypogastriums, versenkt. In der Regel beträgt die Dosierung 50-200 mg, wobei die Wirksamkeit 2-5 Monate andauern soll. Die tägliche Resorption einer 100 mg-Tablette Testosteron beträgt nach den Angaben von Von Wattenwyl 0,28 - 0,52 mg, im Mittel 0,45 mg. Sie ist abhängig von der Pressung, Grösse und Löslichkeit der Tabletten und vom Implantationsort sowie individuellen Schwankungen.

Die Nachteile dieser Methode bestehen in einer nicht immer guten Toleranz des Unterhautfettgewebes. V a r g a s und L u c c h i n i fanden bei einer grössern Serie von Implantationen in 6 % der Fälle Ausstossung der Tablette, in 20 % eine für die Patientin lästige und in 35 % eine nur leichte lokale Reaktion. Ausserdem kann die Therapie nicht gut abgebrochen werden, die individuelle Dosierung ist schwieriger, und die Gefahr der Ueberdosierung grösser.

Bessere Erfolge ergab die Implantation von Reinsubstanzen in Form der K r i s t a l l s u s p e n s i o n e n . . . Es handelt sich dabei um eine wässrige oder ölige Suspension feinsten Hormonkristalle, die mit einer Hohlnadel subcutan injiziert werden kann. Das Suspensionsmittel wird rasch resorbiert, und die Mikrokristalle bleiben im Gewebe liegen. Diese sollen bedeutend gewebsfreundlicher sein, als die Propionsäureester. Die Resorptionsgeschwindigkeit ist infolge der relativ grössern Oberfläche etwas rascher, als bei den

Tabletten. Die Schwierigkeiten der individuellen Dosierung bestehen auch hier; bei unerwartetem Effekt können die Kristalle noch weniger, als die Tabletten, entfernt werden.

Eine lokale Applikation des androgenen Hormons wird von mehreren Autoren als sehr wirksam geschildert. Wie schon früher erwähnt, behandelte Spence 1940 acht Frauen, die an Mastopathien litten, erfolgreich lokal mit Perandrensalbe. Die Einreibungen sollen den intramuskulären Einspritzungen gegenüber folgende Vorteile haben:

1. können sie von den Kranken leicht selber vorgenommen werden und erfordern keine häufigen Besuche des Arztes oder der Klinik,
2. sind schon relativ kleine Dosen wirksam, die Behandlung wird dadurch billiger, als die Injektionskur, bei der 50-200 mg in der Woche nötig sind,
3. treten infolge der niedrigeren Dosierung weniger Nebenerscheinungen auf,
4. dürfte die Einreibung wirksamer sein, als die Einspritzung (Spence beschreibt einen Fall, wo die Schmerzen durch intramuskuläre Injektionen von 100 mg Testosteronpropionat wöchentlich nicht, während sie durch die Salbe gut beeinflusst wurden).

Als Dosierung werden tägliche Einreibungen von 3-10 mg aktiver Substanz angegeben.

Miescher und Tschopp haben gezeigt, dass das von Ruzicka hergestellte Methyltestosteron auch bei oraler Applikation eine grosse Wirksamkeit besitzt. Joel versuchte es in der Form von Perandren-Linguetten bei 14 gynäkologischen Fällen. Die Dosis schwankte zwischen 1 und 6 Tabletten zu 5 mg täglich, also ungefähr der dreifachen Menge einer Injektionsbehandlung. Bei Mastodynie verschwanden die Schmerzen mit täglichen Mengen von 15-30 mg innert eines Monats. Nur bei einer Frau zeigten sich, nachdem sie in 4 Wochen 900 mg Methyltestosteron genommen hatte, Anzeichen von Vermännlichung.

Die Linguetten soll man 1 Stunde vor der Mahlzeit im Munde vergehen lassen; dadurch kann der Leberkreislauf umgangen werden. Diese orale Therapie eignet sich vorzüglich für eine Dauermedikation. Ihre Einführung in grösserem Masse ist nur noch eine finanzielle Frage.

Ueber die Dauer der Behandlung werden keine gleichmässigen Angaben gemacht. Die Mehrzahl der Auto-

ren unterbrach die Hormonzufuhr nach einer 2-3 monatigen Kur. Oefters trat nach einigen Monaten ein Rezidiv auf, das zur Wiederaufnahme der Therapie zwang.

Auf die **Nebenerscheinungen** der Therapie mit androgenem Hormon sei hier nicht näher eingegangen, da diese Frage schon von **W e n n e r** ausführlich behandelt worden ist. Es soll nur auf einige wichtige Punkte hingewiesen werden.

Gute Verträglichkeit und Ungefährlichkeit gehören zu den wichtigsten Anforderungen, die an ein neues Medikament gestellt werden. Das androgene Hormon in der Form des Testosteronpropionats zeichnet sich durch eine sehr gute Verträglichkeit aus. Allgemeine Störungen werden nach seiner Zufuhr nie beobachtet. Dagegen kommt den "maskulinisierenden" Eigenschaften eine gewisse Bedeutung zu. Wenn wir diese als "Nebenerscheinungen" bezeichnen, so bezieht sich dieser Begriff natürlich nur auf seine Anwendung bei der Frau. Die vermännlichende Wirkung ist ja eigentlich die wichtigste und anfänglich allein anerkannte Eigenschaft des androgenen Hormons.

Diese unerwünschte Vermännlichung äussert sich in der immer wieder festgestellten Trias Stimmveränderung, Hypertrichose und Clitorishypertrophie.

1. Stimmveränderung: macht sich zuerst als Heiserkeit bemerkbar, ohne dass klinisch eine Laryngitis vorliegt. Später kommt es zu einem Tieferwerden der Stimme in der Art eines Stimmbruchs.

2. Hypertrichose: zeigt sich zuerst im Auftreten von Lanugohärchen im Gesicht, das sich bis zu richtigem Bartwuchs steigern kann. Auch auf der Brust und an den Armen soll schon vermehrter Haarwuchs festgestellt worden sein. Verbunden mit diesem Hirsutismus tritt oft eine Akne im Gesicht auf.

3. Clitoriswachstum: geht fast immer mit Hypertrichose und Stimmveränderung parallel. Es wird von der Patientin nicht als unangenehm empfunden.

Diese Symptome sind von einer grossen Zahl von Autoren beschrieben worden. In der Regel treten sie erst bei einer Dosierung von über 500 mg monatlich auf, also bei Hormonmengen, die in der üblichen Therapie nicht erreicht werden. Ueberdies beginnen sie sich schon kurz nach Abschluss der Behandlung zurückzubilden und sind vollständig reversibel. Sie stellen also keine Kontraindikation zur Verwendung des androgenen

Hormons in der Frauenheilkunde dar. F o s s sah sogar nach der Applikation von 2200 mg in 9 Monaten keinerlei Dauer-schädigungen.

Schliesslich ist im Fall der Mastopathiebehandlung auch die vorübergehende Atrophie des Endometriums mit nachfolgender Amenorrhoe, die ebenfalls nur bei höhern Dosen auftritt, als unerwünschte Nebenerscheinung zu bezeichnen. Zur Frühdiagnose empfiehlt J o e l die Untersuchung des Vaginalsekretes auf Atrophiezellen nach Papanicolaou.

Was für G e f a h r e n drohen der Frau nun in Bezug auf den Gestationsprozess ?

R e i f f e r s c h e i d fand im Tierversuch bei Anwendung höherer Dosen eine Keimdrüsenatrophie und Follikelatresien. C i u l l a und C i a n f e r o n i machten die Feststellung, dass hohe Dosen zur Atresie reifer Follikel und zur Hypertrophie und diffusen Luteinisierung des intersti-tiellen Gewebes führen, mittlere und kleine Dosen dagegen die Follikelreifung und Primordialfollikelbildung anregen.

B i n d e r konstatierte bei graviden Kaninchen schon nach Zufuhr von je 25 mg Testosteronpropionat an 5 Tagen ein Absterben und eine teilweise Resorption der Foeten. Er glaubt dass das Hormon elektiv die corpora lutea graviditatis zerstöre.

W i n k l e r fand schon nach der Injektion von 1 mg beim geschlechtsreifen Kaninchen innert 15 Tagen eine Abnahme der Follikelgesamtzahl. Auch die Primordialfollikel waren erheblich geschädigt. Diese Veränderungen waren nach 4 Monaten noch deutlich nachzuweisen. Nach 12,5 resp. 25 mg nahmen die Tiere den Bock nicht mehr an oder blieben steril, bei den graviden Tieren kam es zum intrauterinen Fruchttod. Winkler sieht darin den Beweis, dass die "paradoxe" Hormontherapie beim Menschen nicht ungefährlich sei, da sie zu einer schweren Störung der hormonalen Korrelationen und zu einer wesentlichen Beeinträchtigung der germinativen Ovarialfunktion führen könne. Er möchte die Anwendung des androgenen Hormons deshalb auf Fälle beschränkt wissen, wo eine Fertilität von vorneherein ausgeschlossen ist.

Ganz im Gegensatz zu diesen tierexperimentellen Resultaten stehen die Erfahrungen beim Menschen. M a z e r und M a z e r beobachteten bei vier Frauen, die monatlich 30-300 mg Testosteron zugeführt bekommen hatten, eine anschliessende Konzeption. S t e m m e r beschrieb sogar einen Fall, wo e

ne 41-jährige Frau nach 17-jähriger steriler Ehe nach der Anwendung von androgenem Hormon gravid wurde !

Auch G r ü t z m a n n nennt einen Fall, wo wegen einer Mastopathie 4 mal 25 mg Testosteronpropionat gegeben wurden, und trotzdem nachher eine Konzeption eintrat.

Wenn dies auch vereinzelte Fälle sind, so dürfen wir doch wohl annehmen, dass die übliche Dosierung zu keiner, oder höchstens zu einer kurzdauernden, reversibeln Störung der Ovarfunktion führt.

VII. ZUR FRAGE DER MALIGNEN ENTARTUNG

Ist die Mastopathia chronica eine Praecancerose ?

Wenn auch die Beantwortung dieser Frage nicht die Aufgabe der vorliegenden Arbeit ist, so soll trotzdem im Hinblick auf ihre Bedeutung für die Therapigestaltung kurz darauf eingegangen werden. Halten doch viele Aerzte die Hormonbehandlung für gefährlich, weil dabei eine beginnende maligne Entartung übersehen werden könne.

Ueber die Beziehungen zwischen Mastopathie und Mammacarcinom wurden schon viele Untersuchungen durchgeführt. Nachdem es L a c a s s a g n e gelungen war, bei einem gewissen Mäusestamm mit Follikelhormon eine Mastopathie und anschliessend mit höhern Dosen fast regelmässig ein Carcinom zu erzeugen, lag der Verdacht nahe, dass die Mastopathie ein Vorstadium des Mammacarcinoms darstellen könnte. Später gelang A m e r l i n k das gleiche Experiment am Meerschweinchen.

A y r e und A y r e wiesen auf die Aehnlichkeit in der chemischen Struktur zwischen den Oestrogenen und den bekannten cancerogenen Stoffen Benzpyren und Dibenzanthracen hin. Ausserdem haben L e w i s und G e s c h i c k t e r in cystischen Mammatumoren und L a q u e u r , A i c h e l und K o s a k a e bei krebserkrankten Frauen einen erhöhten Follikulingehalt festgestellt.

Ein direkter Uebergang von mastopathischen Veränderungen in Carcinom konnte histologisch noch nie nachgewiesen werden; der Mechanismus einer solchen Umwandlung ist völlig unangeklärt. Ein zufälliges Zusammentreffen scheint viel wahrscheinlicher zu sein.

Ueber die Häufigkeit dieser Kollision gehen die Ansichten ausserordentlich auseinander. P r i b r a m glaubte, dass 50 % der Mastopathien entarten, H e r o l d und E f f k e m a n n schrieben, dass 20 % in Carcinom übergehen. Interessant sind die Wandlungen bei B l o o d g o o d : 1904 errechnete er eine Entartungshäufigkeit aller Mastopathien von 10 %, 1906 eine solche von 50 %, 1921 noch von 2 %, 1929 von 0 % und 1937 schliesslich von 1 %. Es stellte sich nachträglich heraus, dass seine ersten hohen Ziffern auf unrichtigen histologischen Diagnosen beruhten. Es traten nämlich in denjenigen dieser Fälle, wo nur eine Teilexcision gemacht worden war, auch innert 20 Jahren noch keine Rezidive auf ! Bei der histologischen Carcinomdiagnose ist Vorsicht am Platz. Oft

wird als Carcinom bezeichnet, was keines ist. Für einen sichern Carcinomnachweis muss ein destruktiv-infiltratives Wachstum epithelialer Zellverbände gefordert werden (H a r t m a n n).

L e w i s und G e s c h i c k t e r verfolgten 533 Fälle von adenomatöser und 515 Fälle von cystischer Mastopathie über mehr als 5 Jahre. Von den ersteren starben drei und von den letzteren eine an Mammacarcinom; das sind also weniger als 1 %. B e r t s c h i konnte bei einer grossen Zahl von cystischen Mastopathien innert 4 Jahren keine einzige maligne "Entartung" feststellen, C a m p b e l l nur in einem halben Prozent. L i m b u r g konstatierte bei 71 Mastopathie-Patientinnen nach einer 5-10 Jahre zurückliegenden Probeexcision nur in einem Fall das Auftreten eines Mammacarcinoms.

W i x führte ebenfalls Nachuntersuchungen von Mastopathia chronica cystica durch. In 80 Fällen war nur eine Probeexcision, in 35 eine Ablatio und in 15 Fällen eine Radikalexoperation ausgeführt worden. Bei 2 Patientinnen nach Probeexcision war in der Folge ein Carcinom aufgetreten.

K o n j e t z n y glaubt auf Grund von 4 beobachteten Fällen, dass die Mastopathie eine Praecancerose sein könne, und diese Tatsache fordere äusserste Vorsicht im therapeutischen Vorgehen.

R o u s s y und G u é r i n sind übrigens der Ansicht, dass, wenn schon eine Entartung stattefinde, diese häufiger in Richtung Sarkom als Carcinom gehe.

Vergleichen wir nun die Häufigkeit des Carcinoms bei Mastopathiepatientinnen mit der bei einer normalen Population. C h a s e behauptet, dass die Carcinomentwicklung bei Cystenmamma 5 mal häufiger sei, als in einer Brust gleichen Alters. M o t h o n e o s dagegen hält sie bei beiden für gleich gross. W a r r e n fand bei 1206 Mastopathie-Patientinnen in 42 Fällen eine Carcinomentwicklung, was einer 3 mal grösseren Häufigkeit entspräche, als sie bei normalen Frauen besteht. F o o t e und S t e w a r t verglichen 200 Carcinombrüste mit 300 normalen Brüsten und fanden die Mastopathia chronica cystica prozentual in gleich vielen Fällen.

M c C a r t y will bei 961 Carcinombrüsten in 100 %, L i m b u r g dagegen bei 540 Carcinomen nur in 25 Fällen mastopathische Veränderungen festgestellt haben. Diese stark auseinanderweichenden Zahlen dürften ihre Ursache in einer ungleichen histologischen Beurteilung haben. Man kann sich nämlich gut vorstellen, dass bei einem Carcinom sekundär in

der Umgebung cystische oder fibröse Veränderungen auftreten, die genetisch nichts mit einer Mastopathia chronica zu tun haben.

Zusammenfassend können wir sagen, dass heute die Ansichten über die Beziehungen zwischen Mastopathie und Mammacarcinom noch geteilt sind. Möglicherweise ist das Zusammentreffen dieser Affektionen rein zufällig, da beide relativ häufig vorkommen.

Auf jeden Fall scheint uns eine verstümmelnde Ablatio einer mastopathischen Brust nur aus Angst vor der malignen Entartung nicht gerechtfertigt zu sein.

VIII. SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die vorliegende Arbeit hat sich die Aufgabe gestellt, die Probleme, welche die Mastosen in diagnostischer und aetiologischer Hinsicht stellen, sowie die Erfolge ihrer Behandlung mit androgenem Hormon, anhand der Literatur und eigener Fälle darzulegen.

Auf Grund einer 15-jährigen Erfahrung kann heute gesagt werden, dass die Hormontherapie die bisher wirksamste Behandlung dieser relativ häufigen Leiden darstellt.

Ueber die Ursachen der Mastopathie ist noch nichts Sicheres bekannt. Beim heutigen Stand der Forschung müssen wir einer Ueberempfindlichkeit des Brustdrüsengewebes auf Follikulin ursächliche Bedeutung zumessen.

Wenn aber auch die Aetiologie der Mastosen noch unklar ist, so sind dafür die Erfolge ihrer Behandlung mit androgenem Hormon umso eindeutiger. Dieses wirkt entweder direkt oder via Hypophyse (Hemmung eines noch unbekannten mammatropen Hormons?) auf die Brustdrüse und führt sozusagen in allen Fällen zu Beschwerdefreiheit, vielfach auch zum Rückgang adenomatöser Knoten. Cystische Veränderungen werden wenig beeinflusst. Es scheint sich hier um ein fortgeschrittenes und irreversibles Stadium der Mastopathie zu handeln.

Als Applikationsart wählen wir anfänglich am besten die intramuskuläre Injektion der öligen Hormonlösung. Wir beginnen die Behandlung einige Tage vor dem erwarteten Schmerzeintritt und spritzen 2 bis 3 mal pro Woche 25 mg. An Stelle einer Serie von Injektionen kann auch ein Depot in Form von Kristallimplantationen gegeben werden.

Als Dauermedikation empfiehlt sich die tägliche Gabe von 3 Linguetten zu 5 mg. Auch kann die lokale Einreibung von Testosteronsalbe versucht werden.

Die monatliche Zufuhr sollte 300 bis 500 mg nicht überschreiten, da sonst mit dem Auftreten von - allerdings vollständig reversibeln - Nebenerscheinungen (Vermännlichungssymptome, Amenorrhoe) zu rechnen ist. Wird nach 2-3 monatiger

Kur die Behandlung jeweils für einige Zeit unterbrochen, so sind auch bei langdauernder Zufuhr für die Frau keinerlei Gefahren zu befürchten.

Selbstverständlich ist vor jeder Hormontherapie die Diagnose, nötigenfalls mittelst einer Biopsie, sicherzustellen. Das Auftreten eines Mammacarcinoms soll bei der Mastopathie nicht auffallend häufiger sein, als in der normalen Brust; die Angaben in der Literatur gehen allerdings stark auseinander. Eine Kontraindikation gegen den Versuch einer Hormontherapie ist dadurch jedenfalls nicht gegeben.

Durch die Einführung des androgenen Hormons ist dem Gynäkologen und praktischen Arzt eine Möglichkeit gegeben worden, eine Krankheit erfolgreich zu behandeln, die früher nur mit dem Messer des Chirurgen angegangen werden konnte.

IX. ZUSAMMENFASSUNG

Die Arbeit gibt einleitend eine Beschreibung des Krankheitsbildes der Mastosen. Wir verstehen darunter einerseits die Mastodynie oder "schmerzhafte Brust" und andererseits die Mastopathia chronica adenomatosa oder cystica. Es wird kurz auf die Symptomatologie und Diagnostik eingegangen.

Die Ursache der Krankheit ist noch nicht völlig geklärt. Als entscheidender Faktor darf eine Hypersensibilität des Brustdrüsengewebes auf Follikulin oder auf ein mammatropes HVL-Hormon angenommen werden.

Es wird weiter die Wirkung des androgenen Hormons auf die weibliche Brust näher untersucht. Ob sie über die Hypophyse oder direkt auf die Mamma erfolgt, ist noch unklar.

Eine Zusammenstellung von 234 mit androgenem Hormon behandelten Mastosefällen aus der Literatur zeigt in 60 % eine Heilung und in 27 % eine Besserung. Werden die 3 Mastoseformen gesondert betrachtet, so sieht man bei der Mastodynie die beste Wirkung; die adenomatösen Formen sprechen etwas weniger gut auf die Hormontherapie an, die Cysten werden fast nicht beeinflusst. 5 eigene Fälle zeigen entsprechende Erfolge.

Als Applikationsform kommen die intramuskuläre Injektion, die Tabletten- und Kristallimplantation, die lokale Einreibung und die orale Zufuhr in Betracht. Nebenerscheinungen treten erst bei Dosen von über 500 mg monatlich auf und sind vollständig reversibel. Dauerschädigungen wurden nie beobachtet.

Die Stellung der Mastopathie als Praecancerose ist sehr umstritten.

Bei gesicherter Diagnose kann die Behandlung mit androgenem Hormon als die erfolgreichste aller Therapien empfohlen werden.

X. BIBLIOGRAPHIE

- Atkins: Lancet 1938 I, 703.
Ayre and Ayre: Amer.J.Obstetr.a.Gyn. 54,975,1947.
Astwood, Geschickter a. Rausch: Amer.J.Anat.61,373-405,1937.
Astwood and Geschickter: Arch.Surg.36,672,1938.
Amerlink: ref.Koechlin, Rev.méd.Suisse romande,63,390,1943.
Bourg: Acta clin.Belg.135,1947.
Béclère, Simonnet et Kudelski: Ann.d'Endocr. 5,85,1944.
Bender: C.r:Soc.fr.Gyn. 7,222,1937.
Bickel: Praxis 28,22,351,1939.
Benzadon: Rev.med.Rosario 29,11,1939.
Burrows: J.Path.and Bact. 45,311,1937.
Bloodgood: Am.J.Cancer 16,103,1932.
Bertschi: Diss.Zürich 1935.
Binder: Zbl.Gyn. 9,1940.
Chase: Surg,Gyn,Obst. 85,6,1947.
Ciulla u. Cianferroni: Ann.Ostetr. 61,909,1939.
Chamorro: C.r.Soc.Biol.139,587,1945.
Czmor u. Hollosy: Zbl.Gyn. 119,1943.
Champy: Ref.Gynéc. et Obstétr. 7,178,1944/45.
Campbell: Arch.Surg. 28,1001,1934.
Desmarest et Capitain: Presse méd. 45,777 und 1109,1937.
Evelbauer: Moh.med.Wschr. 86,4,128,1939.
Ferri: C.r.Soc.Biol. 140,594,1946.
Foss: Lancet 234,5983,992,1938.
Friedmann, Finkler, Autopol: Radiology 33,725,1939.
Frank: Arch.neur.psych. 26, 1053,1931.
Folley, Guthkelch u. Zuckermann: Proc.roy.Soc.London 126, 469,1939.
Foote and Stewart: Ann.Surg. 121, 6-53,1945.
Goormaghtigh et Amerlinck: Bull.Ass.fr.pour l'étude du cancer, 19,527,1930.
Graulich: Bruxelles méd. 19,30,925,1939.
Geist und Salmon: JAMA 117,26,27,1941.
Greenblatt and Torpin: J.med.Ass. 29,2,68,1940.
Greenhill and Freed: Amer.J.Obst. 39,4,636,1940.

Greenhill and Freed: JAMA, 112,16,1573,1939.
 Grynfeldt: Thèse, Montpellier, 1936.
 Gomez and Turner: Proc.Soc.exp.biol.med. 34,320,1936.
 Geisendorf: Praxis 33,818,1944.
 Grützmann: Diss.Bonn,1942.
 Herold-Effkemann: Klin.Wschr. 455,1939, Zbl.Gyn. 20,1155,1937.
 Huet und Herschberg: Ann.Endocr.(fr) 8,510,1947.
 Husslein: Zbl.Gyn. 581,1943. Wiener klin.Wschr. 59,359,1947.
 Hirtz: Progr.méd. 69,862,1941.
 Hoffmann: Zbl.Gyn.63,422,1939.
 Hartmann: Diss.Zürich,1937.
 Haterius: Proc.Soc.exp.biol.med. 25,471,1928.
 Joel: J.clin.Endocr.2,2,116,1942.
 Jadassohn und Fierz: Schw.med.Wschr. 1554,1941, II.
 Koechlin: Rev.méd.Suisse rom. 63,5,390,1943.
 König: Zbl.Chir. Nr.3,1893.
 Konjetzny: Pathologie, Klinik u. Behandlung der Mastopathie,
 Stuttgart 1942.
 Kreis: Rev.fr.Gyn. 43,329,1948.
 Kuthan: Practicky Lékar 18,23,504,1938.
 Lacassagne: Paris méd. 1,233,1935. Amer.J.of Cancer, 37,414,
 1939. C.r.Soc.Biol, 122,183,1936.
 Laqueur: Endocrinology, 10,4,1932, Ref.Zbl.Gyn. 20,1155,1937.
 Leonard and Reece: Endocr. 30,1,32-36,1942. Proc.Soc.exp.biol.
 med.1942.
 Leric: Thèse Bordeaux 1937.
 Lewis and Geschickter: JAMA 109,1894,1937.
 Limburg: Mch.med.Wschr.40,1492,1939.
 Loeser: Lancet 12,373,1938. Brit.med.J.I,911,1949.Gynéc. et
 obst. I,11,1949.
 Lyons et Sako: Proc.Soc.exp.biol.med. II,398,1944.
 Mathey: Thèse Paris,1939.
 Mazer and Mazer: Endocrinology 24,175,1939.
 Mc Donald: S.G.O.63,138,1936.
 Mc Euen, Selye and Collip: Proc.Soc.exp.biol.med. 35,56,1936/
 37.
 Miescher und Tschopp: Schw.med.Wschr.1938, II,1358.
 Miescher, Wettstein u. Tschopp: Schw.med.Wschr. 310,763,1936,I.
 Migliavacca: Ann.Ost.e Gin. 60,8,943,1938.
 Milco und Axente: Wien.med.Wschr. 26,474,1940.
 Mileff et Haour: Rev.fr.gyn. 41,1,32-40,1946.
 Mothoneos: Thèse Paris, 1934.

- Müller: Schw.med.Wschr. 1944, 671.
- Nathanson: New Engl.J.Med.226,9,323-327,1942.
- Noble: Endocrinology 26,184,1939.
- Palmer: Bulletin Soc. d'obst. et de gyn,581,1937.
- Peralta Ramos: La Prensa Med.Art. 26,9,467,1939, Presse méd. 24,270,1940.
- Peralta Ramos und Colombo: D.med.Wschr. 65,1939 I 132,1939 II 1127.
- Preisseecker: Zbl.Gyn.24,1421,1937.
- Pribram: D.med.Wschr.39,1075,1919.
- Pricolo e Goisis: Tumori 20,4/6,175-192,1946.
- Reifferscheid: Zbl.Gyn.10,420,1941.
- Rosenburg: Frankf.Zschr.f.Pathol.27,466-506,1922.
- Roussy et Guérin: Sélection 3,141,1947.
- Saft: Thèse, Paris, 1938.
- Saltzstein: JAMA 140,997,1949, Ref.Praxis I,18,1950.
- Schimmelbusch: Arch.klin.chir.44.
- Selye, Lyons and Turner: Ref.Usuelli,Rom.1947.
- Sørensen: Acta path. scandin. 15,333-357,1938.
- Spence: Lancet 237,6059,820,1939, Lancet 239,6109,387,1940.
- Stemmer: Mch.med.Wschr. 84,1205,9937,1937.
- Stoner: Amer.J.Pharm. 118,11,1946, Ref.Ars med.Belg.2,617,1947.
- Tailhefer: Paris méd.2,189-191,1938.
- Taylor: Surg,Gyn,Obst.62,562,1936, Gebh.u.Frheilk.9,709,1949.
- Traina Rao: Ann.Ostetr.61,5,539-562,1939.
- Triantafillopoulo: Gyn.et Obst.48,3,316,1949.
- Turpault: C.r.Soc.fr.Gyn.7,7,6,1937.
- Varangot: Ed.Masson,Paris 1946.
- Vargas u. Lucchini: Rev.méd.Chile,74,12809,1946, Ref. JAMA 134,7,647,1947.
- Wallet: L'hyperfolliculinie, Ed.Masson, Paris 1946.
- Wanke und Paulsen: Kl.Wschr.16,1727,1937.
- Warren: Surgery 19,32,1946, Ref.Ars med.Belg.2 109,1947.
- de Watteville: Praxis 44,741,1947.
- Wenner: Arch.Gyn.174,1,64-152,1942.
- Winkler: Zbl.Gyn.1138,1942,Ther.d.Gegenwart 84,7/8,1943, Arch.Gyn.174,491,1943, Gebh.u.Frhk.6,1943, Zbl.Gyn.1057, 1947.
- Wix: Mch.med.Wschr.40,1493,1939.
- Zambelli: L'ormone sess.masch.sintet.nella terapia gin e ost. Monografia Milano,1940.

Weitere einschlägige Literatur, auf die im Text nicht Bezug genommen wurde:

Antoine: Paradoxe H'therapie in der Gyn, Praxis 38,136,1949.
Askanazy: Die Cystenmamma und ihr latenter Zustand, Schweiz.
med.Wschr.45,1017,1925.

Béclère: Diagnostic hormonal et traitements horm.en gynéc.,
Masson, Paris, 1946.

Benoit et Clavert: Détermination graphique du seuil minimum
d'action d'une hormone sex.mâle sur la crête du chapon,
C.r.Soc.Biol. 140,1017,1946.

Bishop: The clinical significance of urinary steroid assays,
J.of Endocr. 5,1948.

Black: The use of TP in gynaecology, Can.med.Ass.J.47,2,124,
1942.

Cadarso: Contribuzion clinica al estudio de la terapia hor-
monal en ciertas mastopatias, Rev.clin.espan.32,97,1949.

Chamorro: Influence de la Thyroïde et de la surrénale dans la
stimulation mammaire par la sécrétion ovaire, C.r.Soc.Biol.
140,499 u.721, 1946.

Cotte et Pallot: Etude histol. et exper. de certaines hyper-
plasies mammaires prémenstr.douloureuses, Gyn. et Obst.
33,113,1936.

Courtois: Essais de mise en point d'actualité sur l'endocrin
en gynéc. et en obst., J. Practiciens 62,457 u. 469,1948.

Emmens: The biological assay of urinary oestrogens and andro-
gens, J. of Endocr. 5,1948.

Evelbauer: Mastitis interstitialis oder Mastitis chron. cysti-
ca, Mch.med.Wschr. 40,1492,1939.

Eymer: Mastopathia cystica, Med.Klinik 44,687,1949.

Fauvet: Ueber die Wirkung des FH auf die funkt. Mamma, Zbl.
Gyn.106,1943.

Ferri: L'hormonothérapie paradoxale en gynécologie, Ann.méd.-
chir. Centre (Belg) 5,29,1949.

Geschickter and Copeland: Diseases of the Breast, Ed. Lippin-
cott, Philadelphia. 1945.

Graaf and Gaarenstroom: On the development of the mammary
gland in the Rat,Arch.int.Pharmacodyn, 77,119,1948.

Guixa: Androgenoterapia en ginecologia, Sem.med.(Arg)53,9,
399,1946.

Herold: Ueber die hormonale Steuerung des Wachstums und der
Milchabsonderung der Brustdrüsen,Med.Klinik,44,1489,1936.

- Huffman: Die Bewertung der Therapie mit männnl. Sexualhormon in der gyn.Praxis, Amer.J.of Obstetr., 40, 4, 675-692, 1940.
- Kirchhoff: Sind männnl. Hormonpräparate schon heute für die gyn.Praxis zu empfehlen ?. Gebh. und Frhk. 11, 572, 1940.
- Kley: Ueber die Anwendung von männnl. Hormon in der Frauenheilkunde, Diss. Würzburg, 1941.
- Koller u. Leuthardt: Quant. Bestimmungen oestrogener Stoffe im Harn, Zbl.Gyn. 66, 6, 1942, Mschr. f. Gebh., 1944.
- Laqueur: Effects of TP on the mammary glands of female albino rats, Endocrinology 32, 81-86, 1943.
- Laroche: Utilisation de la Test. chez la femme, Ars.med. Belg. 3, 883, 1948. De l'intérêt pratique des dosages de Kétostéroïdes dans les urines, Ann. d'Endocr., 8, 75, 1947.
- Lichtwitz: Les 17-cetostéroïdes, Sem. des hôp. de Paris. 2113-2122, 1947.
- Loeser: Subcutane Implantation von Sexualhormonen, Brit.med. J., 479, 1940, Praxis 33, 502, 1944.
- Marta: Behandlung der Frau mit männnl. Sexualhormon, Ann.Ost. 63, 6/7, 1193, 1941.
- McEuen: Role of pituitary in effect of Test. on mammary gland, Proc.Soc.exp.Biol.and Med., 36, 213-215, 1937.
- Moulouguet: Hormone mâle et lésions du sein, Gyn.et Obst., 44, 7, 176, 1944.
- Pierino: Mastitis quística y cancer de mamo, Acad.Argent. 31, 972, 1947.
- Smithcors and Leonard: Relation of thyroid to mammary gland structure in the rat with special reference to the male, Endocrinology, 31, 4, 454-460, 1942.
- Tagliaferro: Moderni orientamenti nella cura della mastopatia cistica, Atti Soc. Ital.Ost e Gin., 1938.
- Urzua: Lesiones benignas de la glandula mamaria, Rev.méd. Chile, 75, 7, 459, 1947.
- Usuelli: Gli ormoni mastetropi, Estratto dai rendiconti dell' istituto superiore di sanità, 10, Rom, 1947.
- Wenner: Zur prakt. Anwendung des a.H. in der Gynäkologie, Praxis 44, 773, 1943.
- Wenner, Wattenwyl und Joel: Zur perlingualen Anwendung des a.H. in der Fr.heilkunde, Schweiz. med. Wschr. 73, 5, 125, 1943.
- Wenner und Joel: Ergebnisse aus unserer Hormonsprechstunde, Schweiz.med.Wschr. 74, 39, 1019-1025, 1944.

IX. CURRICULUM VITAE

Am 2. Mai 1923 wurde ich, Eugen Rudolf Binkert, als dritter Sohn des Sekundarlehrers Otto Binkert und seiner Ehefrau Irma Binkert-Amberg, Lehrerin, in Safenwil (Aargau) geboren.

Nach dem frühen Tode meines Vaters zogen wir nach Olten, wo ich die Primarschule und das Progymnasium besuchte. Nach vier Jahren Gymnasium bestand ich im März 1943 an der Kantonsschule Aarau die Maturität Typus A. Anschliessend immatrikulierte ich mich an der Universität Basel, wo ich 13 Semester Medizin studierte, durch mehrfache Militärdienstleistungen unterbrochen. Dasselbst bestand ich in den Jahren 1944 und 1946 die propädeutischen Prüfungen und im Herbst 1949 das Staatsexamen. Seit Juli 1950 bin ich als Assistenzarzt an der chirurgischen Abteilung des Solothurnischen Kantonsspitals in Olten tätig.

